

ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА  
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ

## (12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ

(52) СПК  
A61B 18/18 (2024.01)

(21)(22) Заявка: 2019134174, 28.03.2018

(24) Дата начала отсчета срока действия патента:  
28.03.2018Дата регистрации:  
30.10.2024

Приоритет(ы):

(30) Конвенционный приоритет:  
28.03.2017 US 62/477,816

(43) Дата публикации заявки: 28.04.2021 Бюл. № 13

(45) Опубликовано: 30.10.2024 Бюл. № 31

(85) Дата начала рассмотрения заявки РСТ на  
национальной фазе: 28.10.2019(86) Заявка РСТ:  
GB 2018/050807 (28.03.2018)(87) Публикация заявки РСТ:  
WO 2018/178659 (04.10.2018)Адрес для переписки:  
101000, Москва, ул. Мясницкая, д. 13, стр. 5,  
ООО "Союзпатент"

(72) Автор(ы):

МАКИРЛИН, Имон (GB),  
БИЛ, Гери (GB),  
КИДД, Меттью Дональд (GB)(73) Патентообладатель(и):  
ЭМБЛЕЙШН ЛИМИТЕД (GB)(56) Список документов, цитированных в отчете  
о поиске: WO 9849933 A1, 12.11.1998. EP  
2892615 A1, 15.07.2015. RU 2553187 C1,  
10.06.2015. US 4643186 A, 17.02.1987.  
Рахманкулов Д.Л. и др. Применение  
микроволнового излучения в терапии  
некоторых заболеваний, Башкирский  
химический журнал. 2008. Том 15, 2, с. 94-98.R U  
2 8 2 9 2 7 4 C 2

## (54) ЛЕЧЕНИЕ СТЕНОЗА

(57) Реферат:

Группа изобретений относится к медицине, а именно к сердечно-сосудистой хирургии. Выполняют тепловую обработку стенки кровеносного сосуда нуждающегося в этом субъекта, включающую подачу микроволновой энергии с частотой от 5 ГГц до 15 ГГц. При этом микроволновая энергия передается мощностью до 15 Вт для нагревания стенки кровеносного сосуда субъекта со скоростью 1,5-1,7°C/с и до температуры от 40°C до 49°C, а затем

уменьшается микроволновое излучение до 1 Вт - 5 Вт для поддержания температуры стенки кровеносного сосуда в течение периода времени от около 15 до 180 секунд. В других вариантах способа также используется микроволновая в указанных режимах. Группа изобретений позволяет затормозить или предотвратить прогрессирование стеноза или рестеноза в кровеносных сосудах. 3 н. и 2 з.п. ф-лы, 14 ил., 1 пр.

R U  
2 8 2 9 2 7 4 C 2

R U 2 8 2 9 2 7 4 C 2

RUSSIAN FEDERATION



(19) RU (11)

2 829 274<sup>(13)</sup> C2

(51) Int. Cl.  
*A61B 18/18* (2006.01)

FEDERAL SERVICE  
FOR INTELLECTUAL PROPERTY

(12) ABSTRACT OF INVENTION

(52) CPC  
*A61B 18/18 (2024.01)*

(21)(22) Application: 2019134174, 28.03.2018

(24) Effective date for property rights:  
28.03.2018

Registration date:  
30.10.2024

Priority:

(30) Convention priority:  
28.03.2017 US 62/477,816

(43) Application published: 28.04.2021 Bull. № 13

(45) Date of publication: 30.10.2024 Bull. № 31

(85) Commencement of national phase: 28.10.2019

(86) PCT application:  
GB 2018/050807 (28.03.2018)

(87) PCT publication:  
WO 2018/178659 (04.10.2018)

Mail address:  
101000, Moskva, ul. Myasnitskaya, d. 13, str. 5,  
OOO "Soyuzpatent"

(72) Inventor(s):  
MAKIRLIN, Imon (GB),  
BIL, Geri (GB),  
KIDD, Mettyu Donald (GB)

(73) Proprietor(s):  
EMBLEJSHN LIMITED (GB)

R U 2 8 2 9 2 7 4 C 2

(54) STENOSIS TREATMENT

(57) Abstract:

FIELD: medicine.

SUBSTANCE: group of inventions refers to medicine, namely to cardiovascular surgery. Blood vessel wall of the subject in need thereof is heat treated, including the supply of microwave energy with frequency of 5 GHz to 15 GHz. Microwave energy is transmitted with power of up to 15 W to heat the blood vessel wall of the subject at rate of 1.5–1.7 °C/s and to temperature from 40 °C to 49 °C, and then reducing

the microwave radiation to (1–5) W to maintain the temperature of the blood vessel wall for a period of time from about 15 to 180 seconds. In other embodiments of the method, a microwave oven is also used in said modes.

EFFECT: group of inventions enables to inhibit or prevent progression of stenosis or restenosis in blood vessels.

5 cl, 14 dwg, 1 ex

Область техники, к которой относится изобретение

Описаны способы, устройства (приспособления) и применения, которые могут использоваться для лечения, профилактики и/или модуляции сосудистых и/или артериальных осложнений, в том числе, к примеру, атеросклероза, рестеноза при стенте, заболеваний периферических артерий и заболеваний периферических сосудов.

**Уровень техники**

Атеросклероз - это синдром, который прежде всего возникает при воспалительной реакции кровеносных сосудов (в частности, артерий) на накопление липидов, кристаллов холестерина и кальцифицированных бляшек. Без лечения эти сосуды могут

заблокироваться путем накопления липидных отложений, кристаллов холестерина и бляшек либо путем образования и последующего разрыва тромба. Разрыв тромба может привести к образованию сгустка крови на месте атеросклеротической бляшки или же дальше вниз по течению, вызывая инфаркт головного мозга (инфаркт), если это в сонной артерии, либо острый инфаркт миокарда (ИМ), широко известный как сердечный приступ, если затронуты сердечные артерии.

Не существует известных способов лечения атеросклероза. Могут предприниматься меры для замедления скорости прогрессирования и снижения риска последующих событий посредством неинвазивных методов, напр., регулирования артериального давления, диеты и образа жизни. Например, могут проводиться фармакологические воздействия для снижения уровня холестерина, кровяного давления и риска свертывания крови; могут проводиться физические воздействия для обхода пораженных участков с использованием трансплантации сосудов – хотя в случае сердца это сложная операция.

Если поставлен диагноз инфаркта миокарда в сочетании с электрокардиограммой, на которой наблюдается повышение сегмента ST, то это представляет собой неотложное состояние, которое лечат с помощью коронарной ангиопластики (также известной как чрескожная транслюминальная коронарная ангиопластика (РТСА)). Эта процедура также проводится при избирательной хирургии в случае пациентов со стабильной стенокардией, которая также возникает при атеросклерозе. При РТСА используют катетер, вставленный в артерию через разрез в паху, запястье или руке. Под местной анестезией его направляют в пораженную коронарную артерию с помощью рентгенографии в реальном времени. Когда катетер установлен на место, вдоль пораженной коронарной артерии направляется тонкая проволока, доставляющая небольшой баллончик к пораженному участку артерии. Он затем раздувается с помощью жидкости для увеличения внутреннего диаметра артерии, перестраивая очаг поражения путем разглаживания воспаления и бляшки. После поддержания давления примерно в течение минуты баллон сдувается и кровь может протекать через очаг поражения с меньшей потерей просвета внутреннего диаметра. Если при РТСА используется баллончик, который не имеет никаких особенностей типа выделяющей лекарства поверхности или режущих элементов, то это известно как “простая старая баллонная ангиопластика” или РОВА.

Из-за естественной упругой отдачи РТСА не является долговременным решением, в большинстве случаев опять возникает окклюзия или сопротивление течению. Часто РТСА дополняется добавлением постоянной физической опоры с помощью металлической трубки или стента, что обычно называют чрескожным коронарным вмешательством (PCI). Материал стента может быть без покрытия (так называемый голый металлический стент (BMS)) или содержать фармакологически активные полимеры на поверхности (их называют выделяющими лекарства стентами (DES)).

Однако внедрение постороннего предмета в стенку сосуда вызывает раздражение,

а воспалительная реакция может быть аналогична первоначальному атеросклерозу в том, что рост в просвете ограничивает кровоток и польза от стента уменьшается в течение месяцев или лет после вставки в зависимости от других основополагающих факторов. Эта сужение просвета именуется рестенозом при стенте (ISR). Активные покрытия на DES служат для снижения риска ISR путем ингибиции роста определенных типов клеток и подавления местного иммунного ответа.

Атеросклероз в других артериях организма вдали от сердца тоже может иметь такую же этиологию. Участки, которые обрабатывают по такой же методике баллона и стента, включают сонные артерии, аорту, подвздошные, бедренные, подколенные и большеберцовые артерии. Если поражены только артерии, то это называется заболеванием периферических артерий (PAD), но если поражаются также и вены, то это называется заболеванием периферических сосудов (PWD). Почти так же, как поражаются мышцы ниже по течению от закупорки в случае сердца, что ведет к стенокардии и инфаркту миокарда, может повреждаться мозг или нога из-за недостатка насыщенной кислородом крови, что вызывает инсульт или гангрену, соответственно. В развитых странах этим страдают 20% людей старше 75 лет.

Процесс, который опосредует возникновение и последующий рост атеросклеротических бляшек в течение многих лет, включает в себя сложные взаимодействия между гладкомышечными клетками, эндотелиальными клетками, происходящими из моноцитов макрофагами и группами цитокинов и медиаторов воспаления, находящихся в атероме. Известно, что макрофаги являются ключевыми компонентами на всех стадиях атеросклероза. Однако популяция активированных макрофагов состоит из 2 фенотипов с функционально различными подгруппами: M1 (стимулируется лигандами TLR и IFN- $\gamma$ ), которая является провоспалительной; тогда как M2 (стимулируется IL-4 или IL-13) является противовоспалительной, вырабатывая факторы IL-10. Соотношение между типами варьируется во время развития поражения, а также известно, что происходит конверсия (Solanki, 2017).

Макрофаги привлекаются в артериальную стенку из-за захваченных богатых холестерином липопротеинов. На ранних стадиях поражения проявляется фагоцитоз и удаление небольших количеств оставшихся липопротеинов макрофагами. Однако этот процесс «эфферацитоза» перестает быть эффективным, и в основе поддержания и последующего прогрессирования атеромы лежит цикл апоптоза неадаптивных макрофагов. Накопление апоптотических тел приводит к росту некротического ядра, в основном посредством вторичного некроза, образования пенистых клеток и индукции дальнейших воспалительных реакций, которые не могут справиться со сложной неспособностью удаления липопротеинов либо застрявших макрофагов.

Прекращение прогрессирования атеросклеротических очагов и/или даже их регрессия является весьма желательной целью. Попытки устранения атеромы в клинических условиях были сосредоточены на механических методах высверливания или соскабливания с помощью установки РСТА. Идет изучение целого ряда фармакологических способов для регрессии образования бляшек. Снижение уровня свободных холестериновых липидов в кровотоке снижает скорость роста и может уменьшить размеры бляшек в сосуде по мере того, как организм приходит в равновесие и иммунная система более эффективно удаляет липиды из атеромы. На эффективность этого процесса влияет стадия развития атеросклероза, причем более раннее лечение является более эффективным.

Жар возникает при острой воспалительных реакциях, запускаемых иммунной системой организма как часть защитного механизма организма для борьбы с

возбудителями болезней, экологическими стрессами, некоторыми лекарствами, злокачественными новообразованиями и т.д. Жар также оказался тесно связанным со спонтанной регрессией опухолей. Намеренное повышение температуры тела пациентов для лечения различных заболеваний практикуется с 18-го века (Zhang Hua-Gang, 2008).

5 В последние годы во многих университетских больницах для лечения рака широко применялась гипертермия (ГТ) в сочетании с другими устоявшимися методами до или после лучевой или химиотерапии. В основном ГТ бывает активной или пассивной. При активной ГТ температура тела повышается с помощью бактериальных токсинов или воздействия на цитокины, что вызывает жар. С другой стороны, пассивная ГТ (более 10 распространенная) включает подведение тепла извне посредством рассеивания энергии. Кроме того, ГТ может подразделяться на ГТ всего тела, поверхностную ГТ, локально-региональную ГТ, перфузационную ГТ и интерстициальную ГТ (Celsius, 2017). Действие ГТ на организм человека в основном сосредоточено на системах врожденного и адаптивного иммунитета.

15 Установлено, что белки теплового шока (HSP) вырабатываются в ответ на различные стрессы или повреждения тканей при физических или экологических воздействиях. Белки теплового шока представляют собой класс функционально родственных белков, экспрессия которых повышается при воздействии на клетки повышенной температуры или другого стресса. Предполагается, что белки теплового шока могут защищать 20 клетки от других факторов стресса или от дальнейшего повреждения, способствуя ренатурации поврежденных белков (Fink, 1999; Jaattela, 1999). Белки теплового шока также участвуют в презентации антигенов, функции стероидных рецепторов, внутриклеточном транспорте, связывании ядерных рецепторов и апоптозе. Как правило, воздействие на клетки температуры теплового шока, превышающей 41°C, приводит к 25 кратковременной активации фактора теплового шока (HSF). ДНК-связывающая активность повышается, выходит на плато и затухает, при этом повышается внутриклеточный уровень HSP. HSPs классифицируются как внутриклеточные белки, но также встречаются и во внеклеточной среде, поэтому они выполняют двойные функции.

30 Внутриклеточные HSPs выполняют цитопротекторную функцию, что позволяет клеткам выживать в летальных условиях. Внутриклеточные HSPs усиливают секрецию IL-10 и могут ингибировать продукцию провоспалительных цитокинов, то есть дают противовоспалительный эффект. Внутриклеточные HSPs уменьшают активацию, созревание и выживание других клеток типа дендритных клеток (DC); отмечались и 35 другие антиапоптотические функции HSP, включая предотвращение высвобождения проапоптотических факторов типа индуцирующего апоптоз фактора из митохондрий.

Внеклеточные HSPs взаимодействуют с иммунной системой сложным образом. Свободные формы внеклеточных HSP находятся, к примеру, в плазме или могут быть связаны с мембраной, опосредуя иммунологические реакции и оказывая положительное 40 или отрицательное влияние на иммунитет, в зависимости от семейства (массы) HSP и клеточного окружения. Кроме того, HSP70 участвует в связывании антигенов и презентации их иммунной системе (Multhoff, 2007; Vega et al., 2008).

Исследование физиологических эффектов нагревания электромагнитными полями показало, что высокочастотная микроволновая энергия (в пределах от 500 МГц до 200 45 ГГц) термически вызывает повышение уровня специфических белков теплового шока в тканях; к примеру, см. Ogura, British Journal of Sports Medicine 41, 453-455 (2007)), где сказано, что уровни HSP90, HSP72, HSP27 в мышцах vastus lateralis значительно повышаются при нагревании по сравнению с контролями без нагревания, а также

Tonomura et al. (J. Orthop. Res. 26(1): 34-41 (2008)), где сказано, что экспрессия HSP70 *in vivo* в хрящах кролика повышается при применении умеренных уровней микроволнового излучения (20-40 Вт).

Гипертермия также повышает экспрессию ключевых молекул адгезии во вторичных лимфоидных тканях. Кроме того, гипертермия также может воздействовать непосредственно на лимфоциты, улучшая их адгезивные свойства. Гипертермия повышает внутрисосудистое проявление гомеостатических хемокинов и некоторых воспалительных хемокинов, которые предполагаются как классические HSP на основании их регуляции факторами транскрипции HSP (Skitzki, 2009).

#### 10 Сущность изобретения

Настоящее изобретение основывается на том, что тепловая обработка и обработка на основе нагревания может применяться для модулирования, торможения и/или предотвращения одного или нескольких процессов, способствующих определенным сосудистым и/или артериальным осложнениям.

15 Термин «сосудистые и/или артериальные осложнения» может включать, к примеру, заболевания и состояния, которые затрагивают артерии и общую сосудистую сеть. Заболевания и/или состояния этого типа обычно классифицируют как «сердечно-сосудистые заболевания и/или состояния». Например, термин «сосудистые и/или артериальные осложнения» может охватывать такие заболевания, состояния и/или 20 осложнения, как атеросклероз, стеноз, рестеноз, рестеноз при стенте, закупорка сосудов (из-за наличия бляшек, сгустков или тромбов) и т.п.

Таким образом, описанные здесь устройства, способы и применения могут найти конкретное применение у субъектов, страдающих или восприимчивых и/или предрасположенных к сердечно-сосудистым заболеваниям и/или состояниям, в том 25 числе, к примеру, страдающих, предрасположенных и/или восприимчивых к атеросклерозу либо связанным с ним заболеваниям или состояниям.

В некоторых случаях существующие методы лечения (например, ангиопластика и лечение на основе стентов) приводят к альтернативным, дополнительным и/или другим осложнениям и/или нежелательным явлениям (рестеноз и т.п.); а описанные здесь 30 технологии могут в равной степени применяться для лечения, профилактики и модуляции всех осложнений и/или состояний, связанных с любым из этих способов лечения.

Так, например, эффекты и/или симптомы артериального/сосудистого осложнения (к примеру, закупорки артерии или сосуда) можно лечить, к примеру, с помощью баллонной ангиопластики и/или процедур типа стента (включая процедуры, в которых 35 используются голые металлические стенты (BMS) и выделяющие лекарства стенты (DES)). Однако получаемая при этом польза и облегчение зачастую бывают недолговечными, а лечение может привести к другим осложнениям типа рестеноза. Рестеноз является распространенным явлением и фактически представляет собой повторное возникновение стеноза, т.е. сужение кровеносного сосуда, вызывающее 40 ограничение кровотока. Таким образом, хотя стенты могут применяться для переделки или уширения просвета суженных или закупоренных сосудов, рестеноз является частым и неприятным побочным эффектом.

Рестеноз после установки стента часто называют рестенозом при стенте (ISR).

Рестеноз после процедуры баллонной ангиопластики можно назвать рестенозом после 45 ангиопластики (PARS).

Как уже сказано, процедуры этого типа либо форсируют расширение просвета закупоренного сосуда, либо, в случае баллонной ангиопластики, применяемой для лечения атеросклеротических бляшек, раздавливают или перестраивают бляшку для

расширения и уменьшения закупорки. Однако все эти процедуры могут приводить к раздражению, повреждению или травме стенок сосуда. А это, в свою очередь, может привести к некоторым незамедлительным эффектам, включая раздражение, кровотечение, тромбоз, образование сгустков и неадекватные (или воспалительные)

5 иммунные реакции. Любые или все эти эффекты могут приводить к дополнительному сужению или закупорке сосудов. Позже, зачастую через некоторое время, может произойти пролиферация гладкомышечных клеток (неоинтимальная гиперплазия (NIHA)); опять же это может привести к рестенозу.

При этом биологические механизмы, лежащие в основе многих артериальных и/или 10 сосудистых осложнений (включая стеноз, рестеноз и/или рестеноз при стенте), разнообразны и сложны; однако, не придерживаясь какой-либо теории, предполагается, что эти осложнения могут возникать в результате иммунных реакций (включая воспалительные и другие реакции на основе цитокинов/клеток), явлений пролиферации 15 клеток (в том числе роста гладкомышечных клеток или неоинтимы – пролиферации гладкомышечных клеток в слое media), травмы (вызванной, к примеру, какой-то хирургической процедурой) и/или заболевания.

Настоящим изобретением предусмотрены устройства (или приспособления), способы 20 и применения, которые могут найти применение в профилактике, лечении и/или модуляции одного или нескольких из тех явлений, процессов и путей, которые связаны или приводят к или вызывают артериальные и/или сосудистые осложнения типа любых 25 форм рестеноза. Тем не менее, следует отметить, что описанные здесь устройства, способы и/или применения могут применяться к любым формам периферических артериальных/сосудистых заболеваний (PA/VD) и/или родственным или связанным состояниям в других частях тела (включая, к примеру, осложнения, возникающие в 30 артериях и/или сосудах в или вблизи таких органов, как мозг, почки, печень и глаза). Например, описанная здесь технология может применяться при лечении и/или профилактике заболеваний и/или состояний, симптомов и/или эффектов, связанных с такими же осложнениями, возникающими в результате хирургического вмешательства и/или лечения в одной или нескольких из сонных артерий, аорты, подвздошных, 35 бедренных, подколенных и большеберцовых артерий.

Описанные здесь устройства, способы и применения также могут применяться для 35 улучшения, усиления или дополнения существующих процедур для лечения сердечно-сосудистых заболеваний и/или состояний, таких, к примеру, как атеросклероз. Таким образом, устройства, способы и применения могут применяться совместно, одновременно или параллельно с существующими обработками и процедурами.

Изобретением предусмотрен способ лечения или профилактики артериальных и/или 40 сосудистых осложнений, который включает применение тепловой обработки к артериальным и/или сосудистым тканям нуждающихся в этом субъектов.

Следует отметить, что во всем описании термин «содержащий» применяется для 45 обозначения того, что воплощения изобретения «содержат» отмеченные признаки и при этом также могут включать и другие признаки. Однако в контексте изобретения термин «содержащий» может также охватывать воплощения, в которых изобретение «состоит в основном из» соответствующих признаков или «состоит из» соответствующих признаков.

Артериальные и/или сосудистые осложнения могут представлять собой любые формы 50 сердечно-сосудистых заболеваний, заболеваний периферических артерий и/или заболеваний периферических сосудов.

Артериальные и/или сосудистые ткани могут представлять собой больные и/или

поврежденные артериальные и/или сосудистые ткани.

«Артериальные и/или сосудистые осложнения» могут иметь вид таких заболеваний и/или состояний, к примеру, как атеросклероз, стеноз, и/или каких-то осложнений или эффектов, связанных с существующим лечением таковых, включая, к примеру, все

5 формы рестеноза.

При этом субъектами могут быть люди или животные, страдающие или предрасположенные и/или подверженные сосудистым или артериальным осложнениям. Так, субъект может страдать от сердечно-сосудистого заболевания, атеросклероза, некоторой формы стеноза или артериальной/сосудистой окклюзии и/или подвержен

10 или предрасположен к этому (или с подозрением на это). Субъект мог подвергаться какой-то хирургической процедуре для коррекции или лечения какого-то сосудистого и/или артериального осложнения. Субъекту мог быть установлен какой-то стент.

Хирургическая процедура могла иметь место за некоторое время до способа по изобретению и/или могла проводиться одновременно (либо в сочетании или вместе) с

15 одним или несколькими изложенными здесь способами. С другой стороны,

хирургическая процедура могла проводиться после, к примеру, сразу после способа по изобретению.

Изобретением предусмотрен способ лечения или профилактики неоинтимы и/или связанной с этим пролиферации гладкомышечных клеток, который включает воздействие

20 нагреванием на кровеносный сосуд, проявляющий или подверженный и/или предрасположенный к неоинтиме, при температуре и в течение периода времени, достаточного для лечения или профилактики неоинтимы и/или связанной с этим

пролиферации гладкомышечных клеток. Специалистам должно быть понятно, что пролиферация и миграция гладкомышечных клеток в кровеносных сосудах может

25 привести к утолщению стенки кровеносных сосудов (включая артерии и т.п.) и снижению или уменьшению просвета. Торможение или уменьшение неоинтимы дает возможность уменьшить последующее сужение сосуда или связанных с этим затруднений.

Пролиферация гладкомышечных клеток в слоях ткани вокруг сосуда (которая может привести к сужению этого сосуда) может называться неоинтимальной гиперплазией.

30 При этом предусмотрен способ лечения, профилактики, торможения и/или модулирования неоинтимальной гиперплазии, который включает воздействие нагреванием на кровеносный сосуд, проявляющий или подверженный и/или предрасположенный к неоинтимальной гиперплазии, при температуре и в течение периода времени, достаточного для лечения, профилактики, торможения и/или

35 модулирования неоинтимальной гиперплазии.

Следует отметить, что по всей заявке термин «модулировать» применяется для обозначения того, что описанные здесь способы, устройства и/или применения оказывают какое-то влияние на некоторые сосудистые и/или артериальные осложнения.

Термин «модулировать» следует понимать как означающий то, что описанный способ,

40 применение и/или устройство способно усиливать, стимулировать и/или ингибировать данное осложнение и/или какой-либо связанный с ним процесс или путь. Так, например, в случае способов на основе тепловой обработки, которые могут применяться для модулирования неоинтимальной гиперплазии, способ может тормозить, уменьшать или подавлять неоинтимальную гиперплазию и/или какие-либо связанные с ней процессы

45 или пути.

Также предусмотрен способ лечения и/или профилактики атеросклероза и/или одного или нескольких связанных с ним симптомов, эффектов и/или осложнений, который включает применение тепловой обработки к атеросклеротической ткани сосуда. Термин

«атеросклеротическая ткань» может охватывать любые участки или части сосуда, которые проявляют симптомы атеросклероза, включая, к примеру, атеромы или атеросклеротические очаги/бляшки. Термин «атеросклеротическая ткань» может включать и бессимптомные ткани, расположенные выше или ниже места атеросклероза.

5 Тепловая обработка может применяться при температуре и в течение периода времени, подходящих для лечения и/или профилактики атеросклероза у нуждающегося в этом субъекта.

Способ по изобретению также может применяться для лечения, профилактики или модуляции формы стеноза или рестеноза, причем данный способ включает применение 10 тепловой обработки к таким артериям или сосудам, у которых установлен диагноз стеноза или рестеноза и/или которые подвержены и/или предрасположены к этому. Специалистам должно быть понятно, что стеноз и/или рестеноз можно выявлять и/или диагностировать различными способами, в том числе, к примеру, рентгеновскими методами (например, компьютерной томографии и т.п.), ультразвуковыми 15 (применительно к методам типа эхокардиограммы), методом магнитно-резонансной томографии (MRI: необязательно с контрастными веществами (магнитно-резонансная ангиография)). Следует отметить, что в настоящем изобретении термин «рестеноз» охватывает и стеноз при стенте (ISR).

Используемая тепловая обработка может включать нагревание при температуре и 20 в течение времени, подходящего для лечения или профилактики сосудистых и/или артериальных осложнений.

Нагревание может применяться при температуре от 30°C до 60°C. Например, нагревание может проводиться при температуре от 43°C до 50°C. Нагревание может проводиться при любой температуре между любыми из этих диапазонов, включая ( $\pm$  25 0,5°C) при температуре около 31°C, около 32°C, около 33°C, около 34°C, около 35°C, около 36°C, около 37°C, около 38°C, около 39°C, около 40°C, около 41°C, около 42°C, около 43°C, около 45°C, около 46°C, около 47°C, около 48°C, около 49°C, около 50°C, около 51°C, около 52°C, около 53°C, около 54°C, около 55°C, около 56°C, около 57°C, около 58°C, около 59°C.

Хотя в описанных здесь способах может использоваться одна конкретная 30 температура, однако в способах можно альтернативно использовать и две или несколько различных температур. Так, во время проведения нагревания температура может изменяться от первой температуры до одной или нескольких других температур. Например, способ может включать применение двух или нескольких заданных 35 температур или же может включать непрерывное или регулируемое повышение температуры между первой и второй температурой.

Температура может поддерживаться в течение любого подходящего времени, в том числе от 1 секунды (с) до 5 минут (мин). Например, выбранная температура может поддерживаться на протяжении от 5 с, 10 с, 15 с, 20 с и 30 с до 1 мин, 2 мин, 3 мин или 40 4 мин. Температура может поддерживаться на протяжении 10 с, 15 с, 20 с или 25 с или дольше, в течение 1 мин, 1,5 мин (90 с), 2 мин, 2,5 мин, 3 мин (180 с), 3,5 мин, 4 мин или 4,5 мин. В одном воплощении выбранная температура может поддерживаться в течение любого периода времени от 15 с до 180 с.

Для проведения описанной здесь тепловой обработки может применяться 45 микроволновая энергия.

Микроволновая энергия для применения по изобретению может иметь частоту от 500 МГц до 200 ГГц. В других воплощениях частота микроволновой энергии может составлять от 900 МГц до 100 ГГц. В частности, частота микроволновой энергии может

составлять от 5 ГГц до 15 ГГц, а в конкретных воплощениях она имеет частоту около 6 ГГц, около 7 ГГц, около 7,5 ГГц, около 8 ГГц, около 8,5 ГГц (например, от 7,5 ГГц до 8,5 ГГц), около 9 ГГц, около 10 ГГц, около 11 ГГц, около 12 ГГц, около 13 ГГц или около 14 ГГц.

5 Микроволновая энергия может применяться с мощностью от 1 Вт до 20 Вт. Например, микроволновая энергия может применяться при мощности около 2 Вт, около 3 Вт, около 4 Вт, около 5 Вт, около 6 Вт, около 7 Вт, около 8 Вт, около 9 Вт, около 10 Вт, около 11 Вт, около 12 Вт, около 13 Вт, около 14 Вт, около 15 Вт, около 16 Вт, около 17 Вт, около 18 Вт или около 19 Вт. Микроволновая энергия может применяться при 10 одной фиксированной мощности или при нескольких разных мощностях.

Преимущество в связи с применением тепловой обработки на основе микроволновой энергии состоит в том, что она быстрая и точная и даже может применяться в сочетании со стентами, включая металлические стенты, без отрицательного экранирующего воздействия. Следует иметь в виду, что различным размерам баллончика могут 15 соответствовать различные размеры параметров антенны для оптимальной мощности поглощенной дозы (SAR) или же может использоваться оптимальная общая схема. Кроме того, распределение тепла от микроволновой энергии лучше, чем при других методах (например, на основе резистивной катушки) – тепло проникает в ткани быстро и с меньшим тепловым градиентом – это предотвращает нежелательный апоптоз и 20 потерю жизнеспособности клеток. Тем не менее, способность микроволновой энергии обеспечить быстрое и точное повышение температуры полезна в клинической обстановке, когда нужно свести к минимуму время закупорки артерии, например, при РТСА (быстрый и точный нагрев позволяет оператору затрачивать меньше времени на проведение процедуры).

25 Важным аспектом изобретения является поддержание температуры тканей, так как это способствует достижению правильной биологической реакции и последующего клинического результата. Авторы изобретения в экспериментах *in vitro* показали, что для поддержания температуры в окружающей среде в течение некоторого времени достаточно микроволновой энергии малой мощности, к примеру, энергии, подаваемой 30 при 5 Вт или меньше.

Проводили сравнение с нагреванием не на основе микроволновой антенны типа нагревания с помощью резистивной катушки для нагрева жидкости в баллоне с помощью имитационной модели Comsol, реализующей уравнение биологического нагрева. Из фиг. 11а видно плохое распределение теплоты по стенкам сосуда по сравнению с фиг. 35 11б, где микроволновая антенна проникает быстрее и с меньшим тепловым градиентом, который может привести к нежелательному апоптозу.

Тепловая обработка может применяться прямо или косвенно к тканям сосуда или артерии либо косвенно через жидкость, например, жидкость, используемую для надувания баллонного элемента баллонного катетера.

40 Например, в способах может использоваться устройство, содержащее микроволновый источник (антенну) для выработки микроволновой энергии и средство для подачи микроволновой энергии к субъекту или ткани (артерии или другому сосуду), подлежащей лечению. Такое устройство может применяться в любом из описанных здесь терапевтических способов.

45 Устройство, подходящее для применения в описанных здесь способах, может дополнительно содержать средство для регулирования по меньшей мере одного свойства микроволновой энергии, вырабатываемой микроволновым источником. Например, средство может контролировать или модулировать мощность, частоту, длину волны

и/или амплитуду микроволновой энергии. Средство для регулирования микроволновой энергии может быть встроено в устройство или выполнено отдельно и соединяться с ним.

Источник микроволновой энергии или антenna может быть настроена так, чтобы 5 вырабатывать точное количество микроволновой энергии на одной частоте и/или микроволновой энергии в диапазоне частот. Средство для контролирования по меньшей мере одного свойства микроволновой энергии может позволить пользователю выбирать или устанавливать определенные микроволны, вырабатываемые устройством, и/или свойства вырабатываемых микроволн.

10 Устройство также может содержать и средство для мониторинга микроволновой энергии, вырабатываемой или генерируемой микроволновым источником. Например, устройство может включать в себя дисплей, показывающий одно или несколько свойств микроволновой энергии.

Устройство также может содержать подающий катетер, содержащийся в нем 15 баллонный катетер и баллончик, в котором размещается микроволновый источник (или антenna).

Таким образом, устройство для применения в любом из описанных здесь способов может содержать модифицированный баллонный катетер, причем такой 20 модифицированный баллонный катетер содержит микроволновый излучатель, к примеру, антенну.

Устройство (например, модифицированный баллонный катетер) также может 25 содержать и систему измерения давления. Преимущество, связанное с включением системы измерения давления, состоит в том, что она помогает в выборе правильной энергии для обеспечения подачи правильной теплоты/дозы в клетки и ткани, окружающие antennу и/или устройство.

Таким образом, изобретением предусмотрены любые из описанных здесь устройств для применения в различных описанных способах.

Тепловая обработка (к примеру, тепловая обработка на основе микроволновой энергии) может применяться в одной или нескольких точках во время процедуры типа 30 РТСА. Например, тепловая обработка может применяться к месту сосудистого или артериального осложнения до, во время и/или после каких-либо хирургических процедур, направленных на уменьшение или устранение закупорки сосудов или артерий. Например, стандартная процедура РТСА может включать в себя стадию предварительного расширения, происходящего перед любой стадией доставки и развертывания стента в 35 определенном месте сосуда или артерии. Таким образом, тепловая обработка, к примеру, тепловая обработка на основе микроволновой энергии, может применяться в любой точке такого процесса. Тепловая обработка может применяться непрерывно в течение всего процесса РТСА или регулярно в заданных точках. Каждое применение тепловой обработки может включать одинаковые или разные параметры обработки (температура, 40 время и т.п.). Например, первая тепловая обработка, проводимая в некоторой точке процесса РТСА, может быть такой же или другой (в отношении температуры и продолжительности теплового воздействия) при второй и последующих тепловых обработках в других точках во время процесса РТСА.

При этом тепловая обработка по изобретению (к примеру, тепловая обработка на 45 микроволновой основе) может применяться до или после вмешательства при или с помощью стента, голого металлического стента, выделяющего лекарство стента, биорассасываемого стента, простой старой баллонной ангиопластики и выделяющего лекарства (или импрегнирующего) баллона.

Известно, что предварительное расширение места установки стента вызывает травмы стенки сосуда, так как она растягивается при расширении баллона. Эффект этой травмы может уменьшиться, если на стадии предварительного расширения ткань сосуда (в точке расширения) подвергается тепловой обработке, как описано в данном

- изобретении. Кроме того или в качестве альтернативы, тепловая обработка по изобретению может применяться после (к примеру, сразу же или после) любой стадии расширения и/или возникновения любой связанной с растяжением травмы. Не придерживаясь какой-либо теории, предполагается, что тепловая обработка типа описанной здесь обработки на основе микроволновой энергии может способствовать восстановлению расширяемого баллоном участка и запускать выработку защищающих клетки белков теплового шока.

Таким образом, стандартные протоколы РТСА могут изменяться либо для использования модифицированного баллонного катетера, как описано здесь (иными словами, баллонного катетера, содержащего микроволновый источник/антенну), либо нескольких различных баллонных катетеров – некоторых с микроволновой антенной, а некоторых без неё.

Кроме того, в любом протоколе РТСА стадия тепловой обработки может вводиться в одной или нескольких точках. Например (и как указано выше), стадия предварительного расширения может включать тепловую обработку. В других воплощениях тепловая обработка исключается из стадии предварительного расширения, но применяется после и до того, как стент высвобождается и/или имплантируется.

Следует иметь в виду, что во всех этих способах тепловая обработка может проводиться с использованием модифицированного баллонного катетера по изобретению, то есть баллонного катетера, содержащего микроволновой источник/антенну. Модифицированный баллонный катетер по изобретению может называться «микроволновым баллоном» (MWB). А стандартный баллонный катетер может называться «простым баллоном» (PB). Процесс отделения и/или имплантации стента может называться «отделением стента» (SR). Так, используя эти обозначения, далее приведены некоторые неисчерпывающие примеры того, где в последовательности процедур РТСА («–» обозначает стадию в последовательности) может применяться способ или устройство по изобретению:

- 1) предварительное расширение баллоном (простым баллоном, PB) – микроволновой баллон (MWB, настоящее изобретение) – имплантация/отделение стента;
- 2) MWB – PB – SR;
- 3) MWB – PB – MWB – SR;
- 4) MWB – PB – MWB – SR – MWB.

Следует отметить, что в случаях 2, 3 и 4 можно использовать один и тот же MWB или новое устройство.

На практике для врача может оказаться целесообразным использование устройства типа MWB по изобретению для выполнения любых стадий предварительного расширения баллоном – это сводит к минимуму количество «замен» по катетеру, но, в зависимости от того, когда должна применяться тепловая обработка, микроволновой источник может активироваться (при необходимости) и деактивироваться (когда он не нужен).

Кроме того, может потребоваться учитывать и то, что любая предварительная обработка сосуда должна проводиться таким образом, чтобы минимизировать его травмы. Например, баллонный элемент любого описанного здесь катетерного устройства (в том числе микроволнового катетера) можно расширять таким образом,

чтобы он достигал стенок сосуда, но не оказывал достаточного давления для повреждения поверхности. К примеру, в процессе расширения, когда давление в баллоне используется для увеличения просвета сосуда, это может привести к повреждению ткани внутри сосуда. Чтобы предотвратить это, давление в баллоне можно

- 5 поддерживать на постоянном уровне, а микроволновую антенну включать или активировать для проведения необходимой тепловой обработки.

После отделения или имплантации стента давление при надувании устройства типа баллонного катетера (включая описанные здесь модифицированные устройства) можно опять регулировать и контролировать таким образом, чтобы оно было достаточным 10 для соприкосновения со стенками сосуда, но не обеспечивало его расширения. В таких случаях пересмотренная последовательность PTCA становится такой (MWB и SR означают то же, что и выше):

- 1) предварительное расширение с помощью MWB (отключенного); продолжается раздувание, а затем включается MWB и какое-то время проводится обработка – MWB 15 сдувается – SR;
- 2) MWB (вкл., низкое давление) – MWB (выкл., высокое давление) – SR;
- 3) MWB (вкл., низкое давление) – MWB (выкл., высокое давление) – MWB (вкл., высокое давление) – SR;
- 4) MWB (вкл., низкое давление) – MWB (выкл., высокое давление) – MWB (вкл., 20 высокое давление) – SR – MWB (вкл., низкое давление).

Как уже сказано, ISR главным образом наблюдается после имплантации стента (к примеру, голого металлического стента (BMS), хотя различные описанные здесь способы и устройства могут применяться с материалом стента любого другого типа). Для восстановления баланса окружения стенок эндотелиальных и гладкомышечных клеток 25 может применяться гипертермия (HT, или тепловая обработка, как описано здесь).

Принудительное расширение вызывающего рестеноз материала обратно в стенку сосуда может проводиться так же, как и PTCA, например, при помощи простого баллона. Такие травмы можно лечить до, после или до и после. Последующая доставка лекарства через выделяющий лекарства баллон (DEB) может проводиться как часть стандартного 30 лечения ISR. В некоторых случаях в области ISR устанавливается дополнительный стент, перекрывающий исходный стент, по той же последовательности процедур PTCA, что и для стента de novo.

Следующие неограничительные примеры показывают, при каких перестановках в последовательности PTCA для ISR может применяться тепловая обработка (или 35 устройство) по изобретению:

- 1) расширение простым баллоном (PB) – микроволновой баллон (MWB, настоящее изобретение);
- 2) MWB – PB;
- 3) MWB – PB – MWB\*;
- 40 4) PB – MWB – DEB;
- 5) MWB – PB – DEB;
- 6) MWB – PB – MWB\* – DEB;

\* возможно новое или повторное применение у одного и того же пациента.

Как и при стандартных вариантах установки стента, модифицированное устройство 45 с баллонным катетером по изобретению (т.е. баллонный катетер, содержащий микроволновый источник) может использоваться как и стандартный (или простой) баллонный катетер, при этом операция расширения (с надуванием баллончика и при высоком давлении) проводится при включенном или выключенном микроволновом

источнике/антенне. При таком компоновке альтернативная последовательность РТСА становится такой (обратите внимание, что термины «включен» и «выключен» относятся к состоянию микроволнового источника/антенны):

- 1) MWB (выкл., высокое давление) – MWB (вкл., высокое давление);
- 5 2) MWB (вкл., низкое давление) – MWB (выкл., высокое давление);
- 3) MWB (вкл., низкое давление) – MWB (вкл., высокое давление);
- 4) MWB (выкл., высокое давление) – MWB (вкл., высокое давление) – DEB;
- 5) MWB (вкл., низкое давление) – MWB (выкл., высокое давление) – DEB;
- 6) MWB (вкл., низкое давление) – MWB (вкл., высокое давление) – DEB.

10 Особое преимущество описанной здесь технологии перед устройствами и способами лечения предшествующего уровня техники состоит в том, что эффекты индуцированной гипертермии (НТ, или тепловой обработки) могут составлять лечение атеромы отдельно от любых физических имплантатов, когда уменьшение просвета не требует установки стента. Обработка по изобретению может применяться при таких поражениях, при

15 которых требуется регрессия или стабилизация бляшки (атеромы). Не придерживаясь какой-либо теории, каскад иммунных реакций, индуцированный устройством по изобретению и/или тепловой обработкой (на микроволновой основе), может вызвать рекрутирование «свежих» макрофагов, способных удалять пенистые клетки, возобновляя процесс эфферацитоза и позволяя восстановить равновесие иммунного цикла.

20 Усовершенствования такой перестройки окружения атеромы можно еще больше усилить в сочетании с системной или локальной доставкой лекарств. Эти фармацевтические ингредиенты могут активироваться при повышении температуры, вызванном тепловой обработкой. С другой стороны, тепловая обработка активирует пути, на которые воздействуют фармацевтические ингредиенты.

25 Реализация лечения атеромы позволяет использовать тот же способ РТСА, что и для лечения или профилактики ISR с выделяющим лекарства баллоном (DEB), заполненным фармацевтическими ингредиентами, или без него, с целью доставки комбинированной терапии к атероме, а не клеточной стенке просвета, как это по традиции делает DEB.

Для пояснения, баллон с поверхностью, нагруженной лекарствами, предназначенными 30 для воздействия на атерому, по-другому может называться импрегнирующим лекарства баллоном (DIB), так как лекарства должны пропитывать стенки клеток и перемещаться в атерому. Если расширение баллона нужно для увеличения поперечного сечения или объема просвета, то настоящее изобретение (а также описанные в нем устройства и способы) позволяет использовать тепловую обработку (которая приносит пользу,

35 индуцируя защитные и заживляющие свойства); в таких случаях при использовании устройства или приспособления по изобретению возможны следующие последовательности РТСА:

- 1) MWB (выкл., высокое давление) – MWB (вкл., высокое давление);
- 2) MWB (вкл., низкое давление) – MWB (выкл., высокое давление);
- 40 3) MWB (вкл., низкое давление) – MWB (вкл., высокое давление);
- 4) MWB (выкл., высокое давление) – DIB – MWB (вкл., высокое давление);
- 5) DIB – MWB (вкл., низкое давление) – MWB (выкл., высокое давление);
- 6) DIB – MWB (вкл., низкое давление) – MWB (вкл., высокое давление).

Не придерживаясь какой-либо теории, микроволновая энергия вызывает повышение

45 температуры на внутренней поверхности артерии или сосуда (иными словами, на поверхности, примыкающей к точке, в которой применяется микроволновая энергия). Повышение температуры может быть локализованным и/или может распространяться в сторону от того участка, на котором оно происходит, и/или через структурные слои

артерии или сосуда и/или в окружающие ткани, матрикс и/или структуры. Например, если сосуд представлен артерией, повышение температуры, связанное с (микроволновой) тепловой обработкой, может быть локализовано на эндотелиальном слое (то есть на внутреннем слое структуры артерии и/или структуры, связанной с каким-либо

- 5 заболеванием или осложнением (бляшки, отложения, повреждения и т.п.). Хотя повышение температуры может быть ограничено эндотелиальным слоем, оно может распространяться от того места, на котором применяется тепловая обработка. Кроме того, приложенная энергия может проникать в другие структурные слои, обеспечивая то, чтобы повышение температуры, связанное с тепловой обработкой, проникало в
- 10 один или несколько из этих других слоев. Например, энергия (к примеру, микроволновая энергия), вызывающая повышение температуры, может применяться при мощности и в течение периода времени, достаточного для того, чтобы повысилась температура не только ближайшего эндотелиального слоя (слоя «*tunica intima*»), но и всей или части внутренней эластической пластиинки, базальной мембранны, гладкой мышцы (*tunica media*), наружной эластической пластиинки и волокнистой соединительной ткани адвентициальной оболочки (*tunica adventitia*). Если сосуд представлен веной, то энергия (к примеру, микроволновая энергия), вызывающая повышение температуры, может применяться при мощности и в течение периода времени, достаточного для того, чтобы повысилась температура не только ближайшего эндотелиального слоя (слоя «*tunica intima*»), но также и всей или части других слоев и структур, составляющих вены.

Специалистам должно быть понятно, что точные параметры повышения температуры (к примеру, величина повышения) и степени ее распространения и проникновения будут зависеть от времени и энергии, с которой (или при которой) применяется микроволновая энергия.

- 25 Устройство также может содержать средство для регулирования по меньшей мере одного свойства микроволновой энергии, вырабатываемой микроволновым источником. Например, средство может контролировать или модулировать мощность, частоту, длину волны и/или амплитуду микроволновой энергии. Средство для регулирования микроволновой энергии может быть встроено в устройство или выполнено отдельно
- 30 и соединяться с ним.

В одном воплощении источник микроволновой энергии может вырабатывать микроволновую энергию на одной частоте и/или микроволновую энергию в диапазоне частот. Средство для регулирования по меньшей мере одного свойства микроволновой энергии может позволить пользователю выбирать или устанавливать определенные

- 35 микроволны, вырабатываемые устройством, и/или свойства вырабатываемых микроволн.

- 40 Устройство также может содержать и средство для мониторинга микроволновой энергии, вырабатываемой или генерируемой микроволновым источником. Например, устройство может включать в себя дисплей, показывающий одно или несколько свойств микроволновой энергии.

- 45 Применение микроволновой энергии (с помощью описанного здесь устройства), может вызывать только локальное повышение температуры, причем локализация ограничивается определенным участком ткани, к примеру, местом какого-то сосудистого или артериального осложнения. Повышение температуры может быть локализовано на поверхности кожи и/или на ее эпидермальном, кожном и/или подкожном слое (включая все второстепенные слои, находящиеся внутри).

Итак, изобретением предусмотрен способ лечения или профилактики артериальных и/или сосудистых осложнений, который включает применение тепловой обработки к

артериальным и/или сосудистым тканям нуждающихся в этом субъектов, причем тепловая обработка включает применение нагревания при температуре от 30°C до 60°C в течение примерно от 1 секунды до 5 минут.

Тепловая обработка может проводиться пассивно с использованием процессов и

- 5 методов, которые включают подачу тепла на ткань (к примеру, на артериальную и/или сосудистую ткань) посредством рассеивания энергии. Кроме того, ГТ может подразделяться на ГТ всего тела, поверхностную ГТ, локально-региональную ГТ, перфузионную ГТ и интерстициальную ГТ (Celsius, 2017). Действие ГТ на организм человека в основном сосредоточено на системах врожденного и адаптивного

10 иммунитета.

Не придерживаясь какой-либо теории, предполагается, что тепловая обработка, в том числе тепловая обработка, вызванная микроволновой энергией, вызывает целый ряд биологических процессов и путей. Эти процессы и пути могут быть защитными и/или заживляющими. Например, воздействие тепла на артериальные и/или сосудистые

- 15 ткани может индуцировать продукцию белков теплового шока (HSP), оказывать иммуностимулирующее действие и/или подавлять пролиферацию клеток (к примеру, аномальных или неподходящих) гладкомышечных клеток).

Тепловая обработка, которая вызывает выработку белков теплового шока, может быть полезной для лечения и/или профилактики (или модуляции) некоторых

- 20 артериальных и/или сосудистых заболеваний и/или состояний. Белки теплового шока (HSPs) вырабатываются в ответ на различные стрессы и/или повреждения клеток/тканей при физических или экологических воздействиях. Белки теплового шока представляют собой класс функционально родственных белков, экспрессия которых повышается при воздействии на клетки повышенной температуры или другого стресса. При этом способы
- 25 по настоящему изобретению, в которых применяется тепловая обработка, могут индуцировать выработку белков теплового шока в артериальных и/или сосудистых тканях. Предполагается (опять же, не придерживаясь какой-либо теории), что индукция HSP в тканях, клетках и средах, окружающих поврежденные или пораженные артерии и/или сосуды, является средством, при помощи которого можно лечить, предотвращать
- 30 и/или модулировать (ингибировать и/или подавлять) некоторые повреждения, вызванные описанными здесь артериальными и/или сосудистыми осложнениями.

Активация ответа HSP посредством любой из описанных здесь тепловых обработок также может индуцировать аспекты иммунного ответа хозяина. Например, HSPs могут участвовать в иммунологической стимуляции и могут быть как провоспалительными, так и противовоспалительными, в зависимости от последующего пути, к примеру, адаптивного или врожденного иммунитета. Таким образом, индуцируя экспрессию HSPs, описанные здесь тепловые обработки могут дополнительно модулировать местные иммунные ответы (иными словами, иммунные реакции в сосудистых и/или артериальных тканях, непосредственно окружающих участок тепловой обработки), которые являются либо про-, либо противовоспалительными, что способствует заживлению и уменьшает последствия вызванной РТСА травмы и возникновение стеноза или рестеноза.

Другие эффекты, связанные с применением (микроволновой) тепловой обработки, как изложено здесь, включают, к примеру, уменьшение инфильтрации и/или рекрутинга макрофагов после хирургического вмешательства и/или процедур типа РТСА.

- 45 Специалистам должно быть понятно, что инфильтрация макрофагов может привести к воспалению и/или другим иммунопатологиям, а применение описанных здесь способов на основе тепловой обработки может способствовать уменьшению или подавлению этого явления и привести к снижению случаев рестеноза.

Также отмечено, что при воздействии на ткани и/или клетки температуры около 40°C усиливается миграция дендритных клеток, которые способствуют дренажу лимфатических узлов, способствуют переносу лимфоцитов в лимфоидные и опухолевые ткани и регулируют выживаемость и персистенцию лимфоцитов в периферических тканях путем дерегуляции c-FLIP.

Не придерживаясь какой-либо теории, предполагается, что тепловые обработки описанного здесь типа (которые вызывают выработку белков теплового шока и активируют другие биологические системы и пути) могут помочь модулировать миграцию лимфатических узлов в район атеромы и/или формирование миниузлов в районе атеромы. Иными словами, описанные здесь процедуры на основе нагревания могут применяться для перестройки, усиления и/или улучшения местных лимфатических реакций, поддерживающих атерому или бляшки.

Дополнительный эффект, связанный с применением нагревания к сосудистым и артериальным тканям, – прайминг клеток для системного и/или локального введения лекарств, по возможности через выделяющий лекарства стент или баллон. Этот эффект «заправки» основан на двух наблюдениях. Во-первых, КТ при опухолях более эффективна при гипертермии (атерома может служить заменителем опухоли в КТ-сценарии). Так, при определенной повышенной температуре может начаться повреждение клеток, которое затем легче преодолевается/лечится некоторыми фармакологическими средствами (в том числе теми, что используются в выделяющих лекарства стентах и баллонах). При этом способы на основе тепловой обработки по изобретению могут применяться не только для лечения или профилактики сосудистых и/или артериальных осложнений, но и для того, чтобы сделать клетки и ткани артерии или сосуда (включая пораженные клетки или ткани) более восприимчивыми к препаратам, используемых в выделяющих их стентах и баллонах.

Таким образом, способы и устройства (приспособления) по изобретению могут применяться в качестве средства для индукции выработки белков теплового шока в артериальных и/или сосудистых тканях и вокруг них. Как уже сказано, белки теплового шока могут оказывать защитное и/или заживляющее действие, поэтому их продукция может способствовать лечению, профилактике и/или модулированию некоторых повреждений и стрессов, возникающих при стандартном лечении сосудистых и/или артериальных осложнений, как изложено выше.

В дополнение к вышесказанному, изобретением предусмотрено применение тепловой обработки для лечения или профилактики любых описанных здесь сосудистых и/или артериальных осложнений. Кроме того, изобретением предусмотрено применение микроволновой энергии для лечения или профилактики любых описанных здесь сосудистых и/или артериальных осложнений. Кроме того, изобретением предусмотрено применение описанного здесь модифицированного баллонного катетера для лечения и/или профилактики различных описанных здесь заболеваний, состояний и расстройств. Следует отметить, что хотя изобретение было описано преимущественно в отношении способа лечения и устройства или приспособления, различные определения и описания в равной степени применимы ко всем этим применению.

Изобретением также предусмотрены наборы для лечения и/или профилактики сосудистых и/или артериальных осложнений, причем данные наборы содержат описанное здесь модифицированное баллонное устройство и инструкции по применению. Наборы могут содержать систему, представленную на фиг. 1, а также необязательно могут содержать реагенты, в том числе контрастные, для помощи в процедурах ангиопластики.

Краткое описание фигур

Далее настоящее изобретение будет подробно описано со ссылкой на следующие фигуры.

Фиг. 1. Схема, на которой представлен генератор микроволновой энергии и система с баллонной антенной.

Фиг. 2. Поперечное сечение устройства для чреспокожной транслюминальной коронарной ангиопластики.

Фиг. 3А и 3В. Поперечное сечение типичной коаксиальной линии передачи.

Фиг. 4. Продольное сечение устройства микроволнового баллонного катетера по изобретению.

Фиг. 5. Анализ жизнеспособности клеток HUVEC по АТФ после микроволновой обработки.

Фиг. 6. Анализ жизнеспособности клеток VMSC по АТФ после микроволновой обработки.

Фиг. 7. Анализ пролиферации клеток VSMC по BrdU после микроволновой обработки.

Фиг. 8. Анализ пролиферации макрофагов по BrdU после микроволновой обработки.

Фиг. 9А и 9В. (А) График обратных потерь в зависимости от частоты для набора длин; (В) параметры размеров S и T монополей.

Фиг. 10А, 10В и 10С. (А) График обратных потерь S11 в децибелах от частоты в ГГц в диапазоне от 7,5 ГГц до 8,5 ГГц. (В) График мощности поглощенной дозы (SAR) с видом сбоку антенны, надутого баллона с солевым раствором и иогексолом 300 (1:1) в сосуде, заключенном в мышцу. (С) График мощности поглощенной дозы (SAR), показывающий воздействие металлического стента.

Фиг. 11А и 11В. Имитационная модель Comsol, реализующая уравнение

биологического нагрева для сравнения с нагреванием не на основе микроволновой антенны типа нагревания с помощью резистивной катушки для нагрева жидкости в баллоне. (А) Распределение теплоты, индуцированной катушкой, по стенке сосуда в сравнении с (В) теплотой, индуцированной микроволновой антенной.

Фиг. 12. Опытный образец при испытании на отсеченном бычьем сердце.

Фиг. 13. Параметр разгона в различных положениях.

Фиг. 14. Удерживаемая температура в различных положениях сосуда.

Раскрытие сущности изобретения

Как видно из фиг. 1, система включает микроволновой источник 1 для подачи микроволновой энергии. Источник 1 соединяется с системным контроллером 2, который позволяет пользователю контролировать по меньшей мере одно свойство микроволнового излучения, выдаваемого источником 1. Например, системный контроллер 2 может позволять пользователю модулировать мощность, частоту, длину волны и/или амплитуду микроволновой энергии. Система также включает систему мониторинга отражения 3 для отслеживания подачи энергии и ряд внутренних соединений (или линий передачи 4, 5), которые входят в устройство с баллонным катетером, которое на этой фигуре включает подающий катетер 6, содержащийся в нем баллонный катетер 7 и баллончик 8, в котором помещается антенна 9. К баллонному катетеру 7 подключена система 20 измерения давления, которая может использоваться для отслеживания, контроля и регулирования надувания (и давления) баллонного компонента 8. Антенна 9 настроена на подачу точного количества микроволновой энергии, обеспечиваемой источником 1, на одной частоте или в диапазоне частот.

На фиг. 2 представлено поперечное сечение устройства для чреспокожной транслюминальной коронарной ангиопластики по изобретению. Как уже сказано,

полезные устройства можно модифицировать таким образом, чтобы они содержали источник микроволнового излучения и антенну для его подачи. Из этой фигуры видно, что устройство содержит 3 основных элемента: гибкий направляющий катетер 10, гибкий баллонный катетер 11 и гибкий направляющий проводник 12. Сначала вводится

- 5 проводник, который направляется в целевой сосуд оператором с помощью рентгенографии. В случае монорельсовой или конфигурации быстрого обмена, как она известна, вдоль направляющего провода проходит катетер с двойным просветом. Секция направляющего катетера содержит узел 13 баллонного катетера, который вдобавок содержит большой второй просвет, в котором размещается линия передачи  
10 14 (коаксиальный кабель) и накачиваемая жидкость вместе в одном канале. Кроме того, за просветом направляющего провода может быть еще два просвета для независимого размещения линии передачи (коаксиального кабеля) и накачиваемой жидкости.

Материалы, используемые для формирования катетеров 10 и 11, обычно являются  
15 биосовместимыми, так как они будут использоваться внутри сосудов пациента. Подходящие биосовместимые материалы включают, без ограничения, термопластичные эластомеры медицинского уровня, изготовленные из гибкого полизэфира и жестких полиамидных фторполимеров, полиолефинов, полиуретана, полиэтилена или поливинилиденфторида либо композитов этих материалов.

- 20 Конструкция типичной линии передачи (коаксиального кабеля), представленная на фиг. 3, включает в себя гибкую коаксиальную линию передачи (коаксиальный кабель) 14, включающую гибкий центральный проводник 16 коаксиально с гибким цилиндрическим внешним проводником 17. Пространство между центральным проводником 16 и внешним проводником 17 заполняет изолирующий или  
25 диэлектрический материал 18 для удержания на месте центрального проводника 16 и внешнего проводника 17 и для электрической изоляции проводников друг от друга. Внешний проводник 17 может быть усилен второй гибкой проводящей оболочкой или оплеткой 19, которая на этой фигуре дополнительно покрыта по всей длине гибкой рубашкой 20, выполненной из инертного непроницаемого материала с низким  
30 коэффициентом трения типа FEP (фторированный этиленпропилен). Подходящий тип коаксиальной линии передачи производится на фирме Huber+Suhner (Швейцария) типа Sucoform\_43\_FEP\_Med с名义альным наружным диаметром 1,09 мм.

На фиг. 4 антенный компонент встроен в гибкую коаксиальную линию передачи (коаксиальный кабель) 21. Монопольная антенна производится путем удаления гибкой  
35 рубашки 22, внешней оболочки 23 (если она есть) и внешнего проводника 24 по заданной длине с отступом от дистального конца линии передачи (см. пункт 24а: секция антенны/излучения). Центральный проводник 30 соединяется электрически с внешним проводником 24, а внешняя оболочка 23 – с дистальным концом линии передачи 31. Затем обнажается изоляционный или диэлектрический материал 25 по окружности, что  
40 позволяет излучение микроволновой энергии. При такой компоновке образуется однородное электрическое поле вокруг монопольной антенны вкупе с окружающей жидкостью 26, раздувающей баллон 27 в стенку сосуда 28 и атерому 29. Баллон закреплен и герметизирован вокруг баллонного катетера таким образом, чтобы излучающий элемент находился в оптимальном положении вдоль оси катетера, коллинеарно главной оси баллона.

#### Результаты

Рестеноз при стенте после процедур чрескожной транслюминальной коронарной ангиопластики (РТСА) типа баллонной ангиопластики и стентирования происходит

тогда, когда обычно покоящиеся клетки в стенке артерии чрезмерно размножаются в ответ на повреждение баллоном или имплантацию стента.

Действие микроволновой энергии на жизнеспособность и пролиферацию клеток

Эксперименты проводились на культурах эндотелиальных клеток, в частности, на 5 клетках пупочной вены человека (HUVEC) и клетках гладких мышц сосудов (VMSC).

Клетки подвергали микроволновому нагреванию при различной мощности и продолжительности для оценки влияния на жизнеспособность клеток. Клетки культивировали и содержали при 37°C до и после микроволновой обработки и держали в 48-луночном плоскодонном планшете.

10 Микроволновая энергия подавалась с нижней стороны планшета в 2 стадии, на первой для разгона температуры от 37°C до 3 исследуемых терапевтических температурных зон, обозначаемых как А, В и С, что равно температуре клеток в 42, 46 и 48°C. При каждом условии разгона использовалась мощность в 15 Вт, но на протяжении 20, 30 и 40 сек, что соответствует А, В и С.

15 На второй стадии использовалась общая фиксированная мощность 3 Вт в течение 30, 60 и 120 сек для изучения влияния времени поддержания повышенной температуры. После различных условий микроволновой обработки оценивали жизнеспособность клеток по стандартным методикам (включая, к примеру, методики с использованием набора для анализа ViaLight+ (Lonza, Швейцария), предназначенного для определения 20 цитотоксичности на клетках и линиях клеток млекопитающих в культуре путем определения уровня АТФ). Специалистам должно быть известно, что измерение АТФ является самым точным, эффективным и прямым способом определения количества живых клеток в культуре.

25 Данные, представленные на фиг. 5 и 6, показывают, что вредного воздействия на клетки HUVEC и VMSC нет и апоптоз не выявляется. Это свидетельствует о том, что ни частота, ни мощность, ни длительность микроволновой обработки не влияют на жизнеспособность клеток HUVEC и VMSC.

30 Для оценки влияния микроволн на пролиферацию клеток повторяли те же самые условия разгона А, В и С с последующей мощностью 3 Вт в течение 30, 60 и 120 сек на клетках VSMC и макрофагах типа J744. Способность клеток к пролиферации отражает то, как они адаптированы к окружающей среде.

Пролиферацию клеток измеряли с помощью набора для анализа BrdU (бромдезоксиуридина) (Calbiochem).

35 Клетки высевали в 48-луночные плоскодонные планшеты и выдерживали в содержащей 0,1% (об./об.) FCS среде в течение 24 ч до обработки. После обработки клетки VSMC и макрофаги стимулировали содержащей 10% FCS средой и добавлением BrdU. Анализ проводили в соответствии с инструкциями производителя, а пролиферацию определяли по спектрофотометрическому измерению поглощения на двух длинах волн.

40 Результаты представлены на фиг. 7; отмечался незначительный эффект на пролиферацию VSMC при параметрах А, В и С при различной продолжительности удержания.

45 В случае D проводили микроволновую обработку при 20 Вт в течение 120 сек и установили, что повышение мощности микроволн может нарушить пролиферацию клеток VSMC. Вредный эффект повышения продолжительности и мощности на макрофаги представлен на фиг. 8.

Конструкция антенны

Для оптимизации конструкции антенны использовали моделирующую программу HFSS (Ansoft Corp, PA, США), которая представляет собой полноволновой

электромагнитный решатель на основе метода конечных элементов (FEM).

Варьировали параметры размеров монополя S и T, приведенные на фиг. 9В, в зависимости от расположения в баллоне, а на фиг. 9А приведен пример графика, показывающего обратные потери в зависимости от частоты для набора длин.

- 5 Представлены смоделированные обратные потери S11 в децибелах в зависимости от частоты в ГГц в диапазоне от 6 ГГц до 10 ГГц. Параметры материала представляют собой свойства, присущие материалам, приведенным в разделе описания, при добавлении жидкости, состоящей в соотношении 1:1 из соленой воды и контрастного вещества, обычного для РТСА (иогексол, 300 мг И/мл: также известен как Omnipaque 300, GE Healthcare AS, Норвегия).

Изготовленный прототип с оптимальными параметрами, полученными при анализе HFSS, подключали к векторному анализатору схем (VNA) для измерения обратных потерь S11.

- 15 На фиг.10 представлена зависимость обратных потерь S11 в децибелах от частоты в ГГц в диапазоне от 7,5 ГГц до 8,5 ГГц. В одном воплощении система работает при 8 ГГц, причем данная антенна проявляет достаточно низкие обратные потери и её можно назвать эффективной антенной.

- 20 Для того, чтобы оценить нагревательный эффект различных конструкций антенны в сосуде, можно рассчитать соответствующую мощность поглощённой дозы (SAR), как это должно быть понятно специалистам, с помощью моделирующей программы Comsol (Comsol AB, Швеция), которая представляет собой решатель на основе метода конечных элементов (FEM).

- 25 Пример такого графика SAR приведен на фиг. 10А, на которой представлено схематическое изображение вида сбоку антенны, надутого баллона с солевым раствором и иогексолом 300 (1:1) в сосуде, заключенном в мышцу.

- 30 Поскольку величина электрического поля меняется в зависимости от расстояния от антенны, мощность поглощённой дозы тоже изменяется. Поскольку SAR является функцией величины электрического поля, то SAR уменьшается с увеличением расстояния от монопольной антенны. Учитывая, что она предназначена для применения при ISR, где в стенку сосуда также заключен металлический стент, представлен пример такого воздействия (см. фиг. 10В), показывающий отсутствие отрицательного экранирующего воздействия. Различным размерам баллончика могут соответствовать различные размеры параметров антенны для оптимальной SAR или же можно использовать оптимальную общую конструкцию.

- 35 Проводили сравнение с нагреванием не на основе микроволновой антенны типа нагревания с помощью резистивной катушки для нагрева жидкости в баллоне, используя имитационную модель Comsol, реализующую уравнение биологического нагрева. Из фиг. 11а видно плохое распределение теплоты по стенке сосуда по сравнению с фиг. 11б, где микроволновая антенна проникает быстрее и с меньшим тепловым градиентом, который может привести к нежелательному апоптозу.

#### Тестирование ex vivo

- 40 После того, как была установлена реакция определенных типов клеток в среде *in vitro* на диапазон интенсивности и продолжительности микроволнового излучения, был создан прототип согласно принципам воплощений, изложенных ранее (см. фиг. 9В).

- 45 Используемый прототип представлял собой тот же образец, который тестировали с помощью VNA (см. фиг. 10), а теперь использовали на отсеченном бычьем сердце (см. фиг. 12).

В сердечную артерию вводили катетер и раздували баллончик путем нагнетания

смеси солевого раствора и иогексола 300 (1:1) с помощью шприца, почти так же, как при процедуре РТСА на сердце человека.

Антенна приводилась в действие микроволновым генератором, работающим при 8 ГГц. Измерения температуры проводились с помощью оптоволоконного температурного зонда NOMAD-Touch (Qualitrol Company LLC, NY, США), который не подвержен воздействию микроволнового излучения, как металлический зонд.

Температуру измеряли снаружи от баллона, на внешней поверхности артерии, частично заключенной в мышцы сердца. Проводили проверку параметров разгона, повышая температуру от исходной 37°C до свыше 47°C и 52°C, и скорость изменения температуры (см. фиг. 13) составляла примерно 15°C/с при мощности 10 Вт и 17°C/с при мощности 15 Вт. Такое быстрое повышение температуры полезно в клинических условиях, когда время закупорки артерии, к примеру, при РТСА, нужно свести к минимуму. Быстрое повышение температуры также позволяет термоциклизацию, что может быть полезным для усиления реакции теплового шока.

Поддержание температуры тканей помогает обеспечить правильный биологический ответ и последующий клинический результат. Эксперименты *in vitro* на различных типах клеток показали, что для поддержания температуры в их окружении на какой-то период времени было достаточно микроволновой энергии низкой мощности, 5 Вт или меньше.

Используя то же самое бычье сердце *ex vivo* (см. фиг. 12), что и для проверки параметров разгона, далее при моделировании процедуры РТСА использовали микроволновое излучение при 4 Вт или 5 Вт для поддержания температуры в окошке 2°C в течение 60 сек (фиг. 14) после прогревания ткани с помощью системы, приведенной на фиг. 13. Хотя фактические температуры 50°C и 43°C могут не отражать требуемую терапевтическую температуру, однако можно сделать вывод о способности поддерживать температуру с приемлемым допуском.

#### (57) Формула изобретения

1. Способ лечения или профилактики атеросклероза, стеноза или рестеноза, который включает тепловую обработку стенки кровеносного сосуда нуждающегося в этом субъекта, включающую подачу микроволновой энергии с частотой от 5 ГГц до 15 ГГц, при этом микроволновая энергия передается мощностью до 15 Вт для нагревания стенки кровеносного сосуда субъекта со скоростью 1,5-1,7°C/с и до температуры от 40°C до 49°C, а затем уменьшение микроволнового излучения до 1 Вт - 5 Вт для поддержания температуры стенки кровеносного сосуда в течение периода времени от около 15 до 180 секунд.

2. Способ тепловой обработки стенки кровеносного сосуда для лечения или профилактики атеросклероза, стеноза или рестеноза, который включает подачу микроволновой энергии с частотой от 5 ГГц до 15 ГГц, при этом микроволновая энергия передается мощностью до 15 Вт для нагревания стенки кровеносного сосуда субъекта со скоростью 1,5-1,7°C/с и до температуры от 40°C до 49°C, а затем уменьшение микроволнового излучения до 1 Вт - 5 Вт для поддержания температуры стенки кровеносного сосуда субъекта в течение периода времени от 15 до 180 секунд.

3. Способ по любому из предыдущих пунктов, где нуждающийся в этом субъект является человеком или животным, страдающим или предрасположенным и/или подверженным атеросклерозу, стенозу или рестенозу.

4. Способ по любому из предыдущих пунктов, где нуждающемуся в этом субъекту был установлен стент.

5. Способ обеспечения в стенке кровеносного сосуда температуры от 40°C до 49°C

в течение 15-180 с помощью:

подачи микроволновой энергии мощностью до 15 Вт для повышения температуры, измеряемой зондом, со скоростью 1,50-1,7°C/с до температуры от 40°C до 49°C; и затем

снижения мощности микроволновой энергии до 1-5 Вт для поддержания температуры, измеряемой зондом, на уровне от 40°C до 49°C в течение периода времени от 15 до 180 с.

10

15

20

25

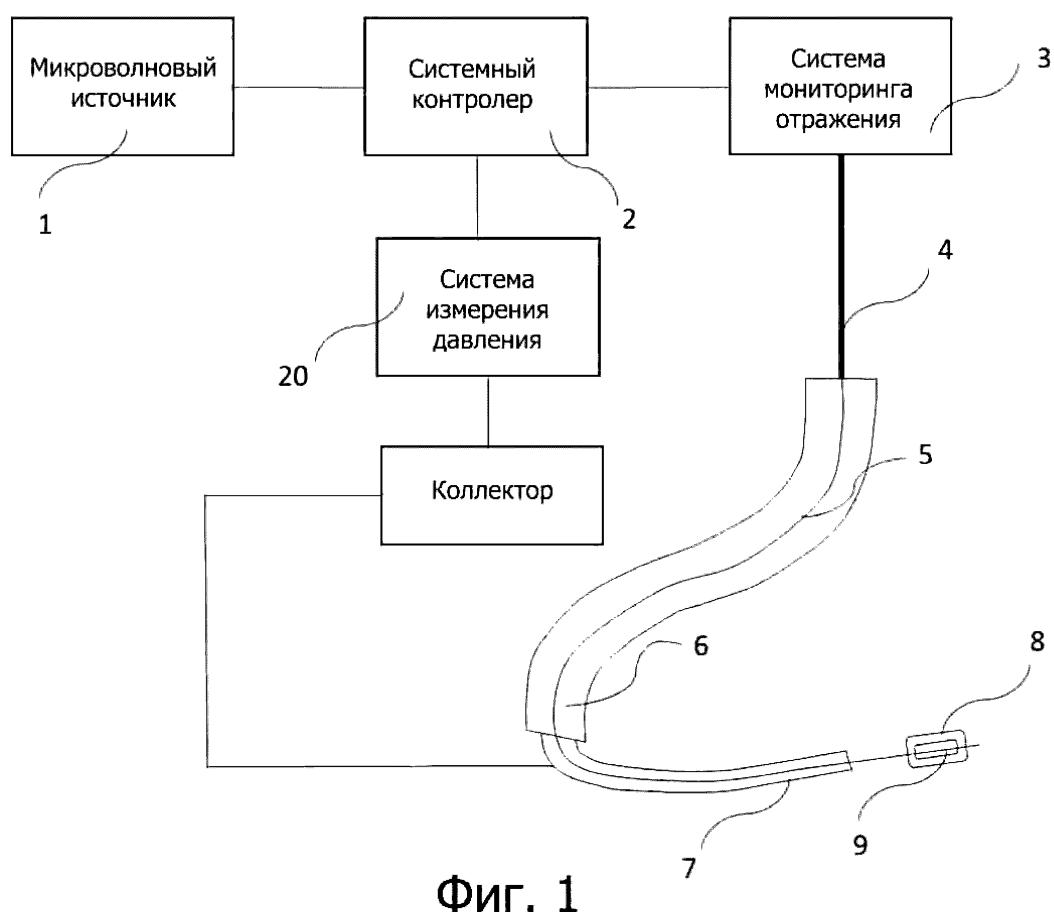
30

35

40

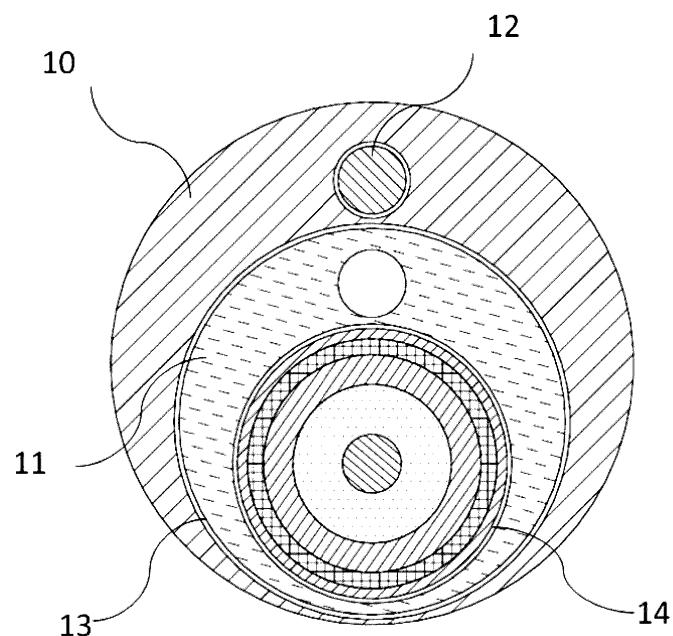
45

1/16



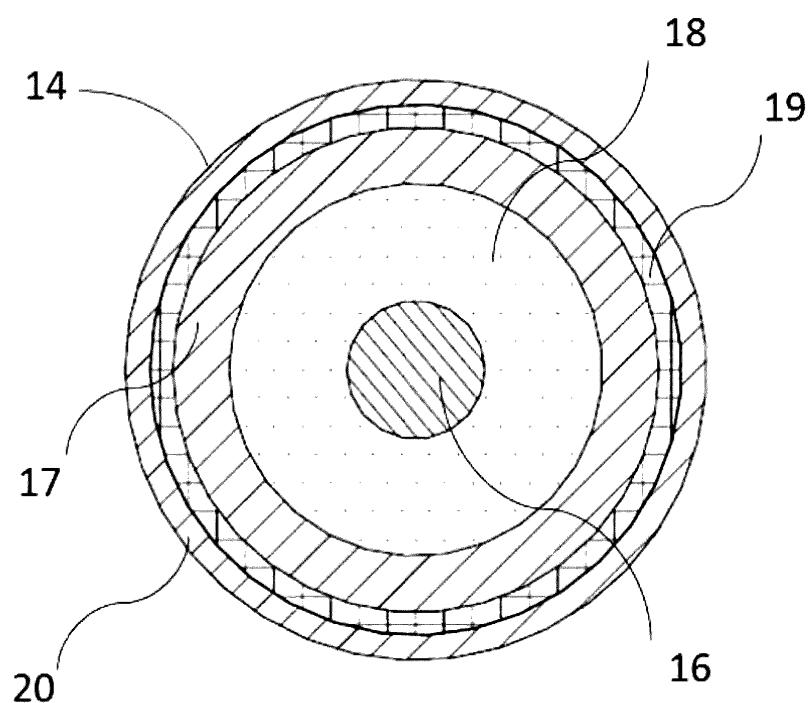
Фиг. 1

2/16



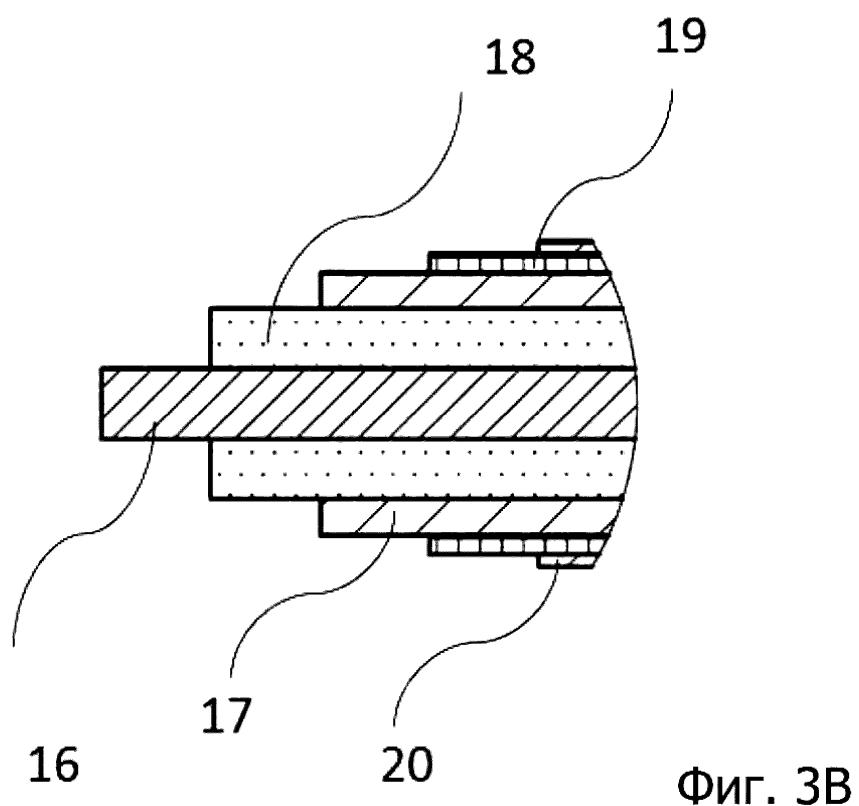
Фиг. 2

3/16



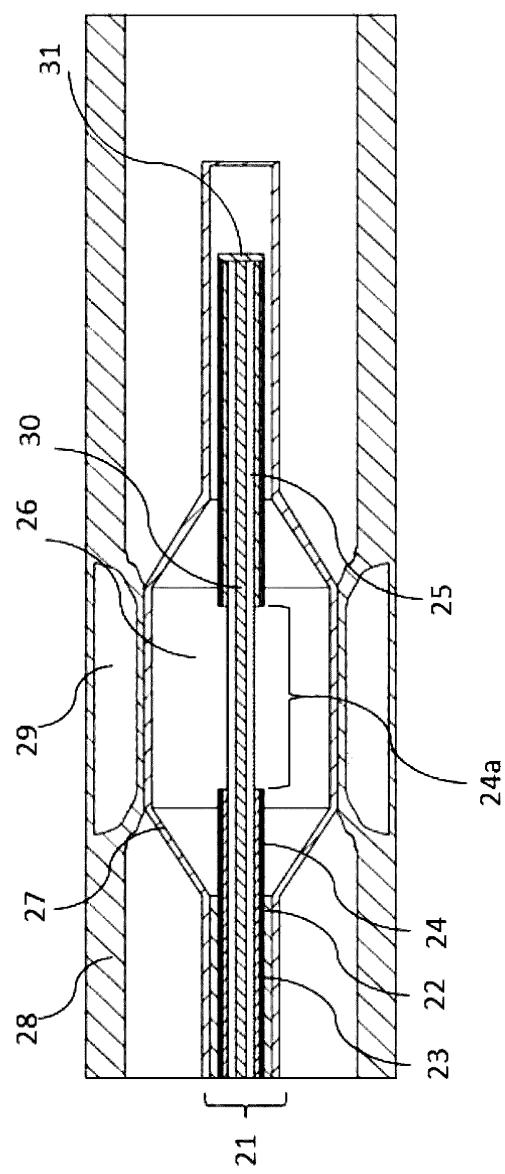
Фиг. 3А

4/16



ФИГ. 3В

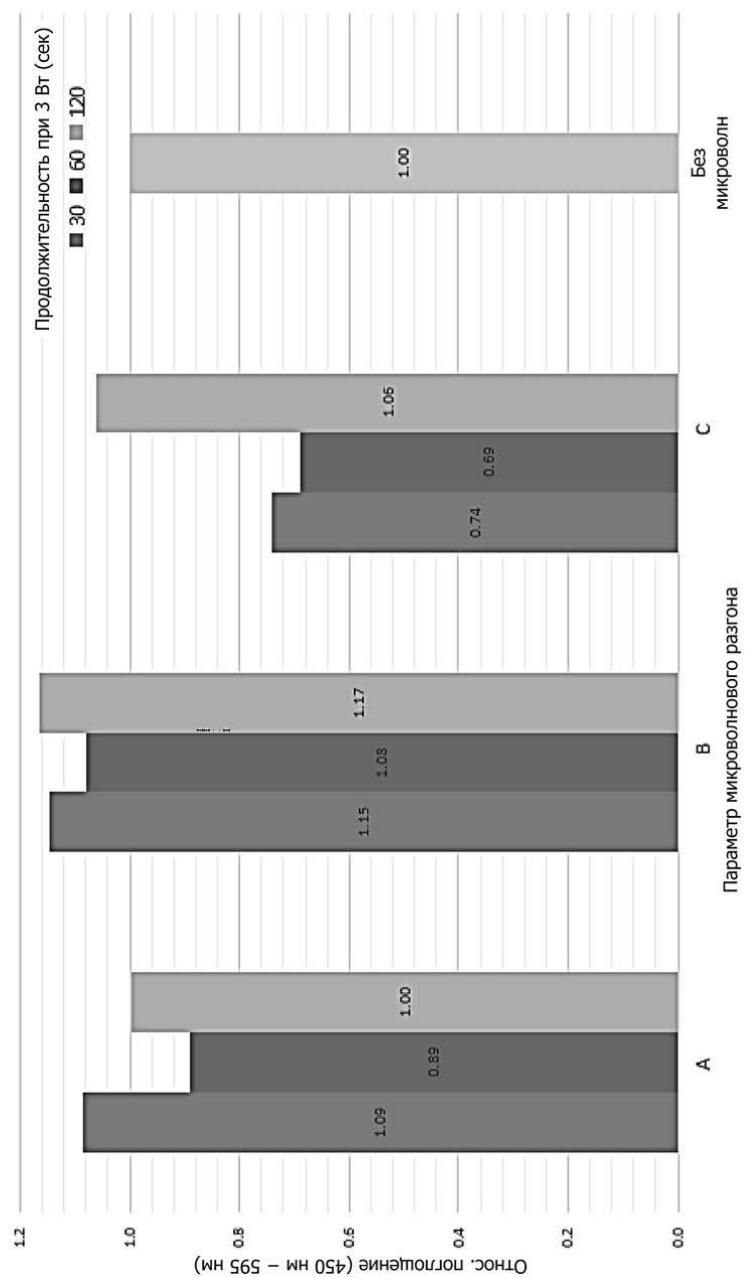
5/16



Фиг. 4

6/16

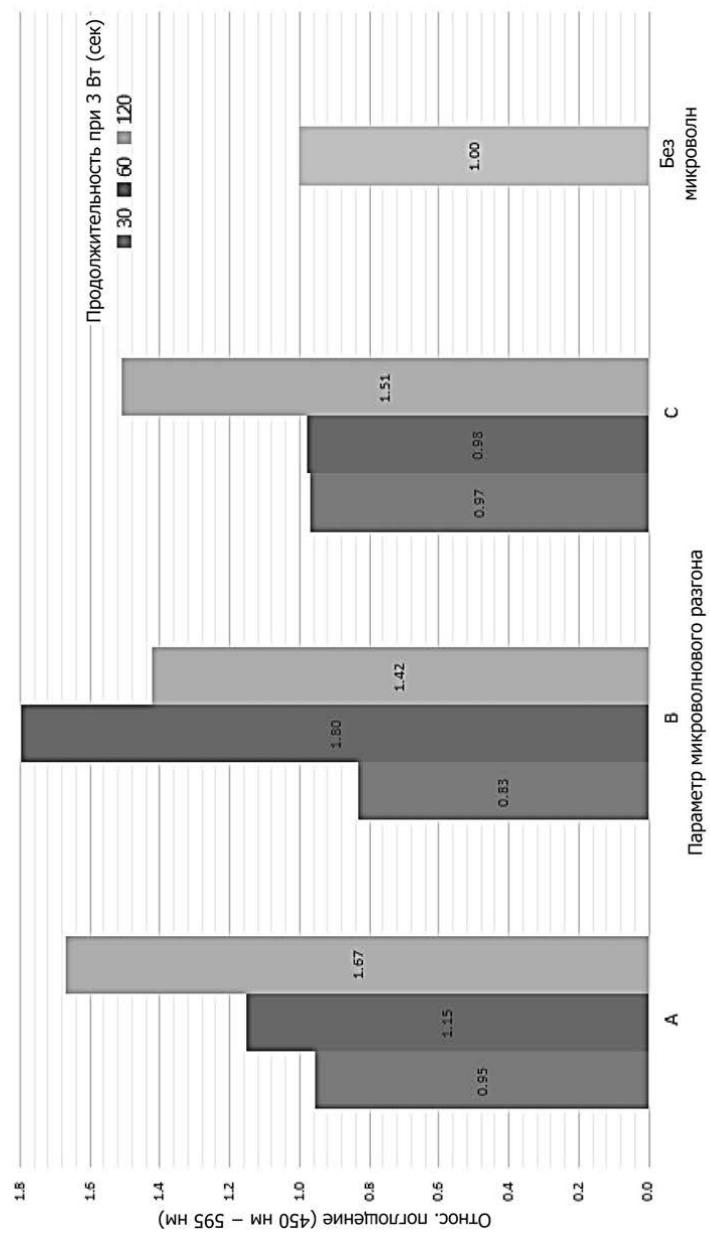
**Анализ жизнеспособности клеток HUVEC по АТФ после микроволновой обработки**



**ФИГ. 5**

7/16

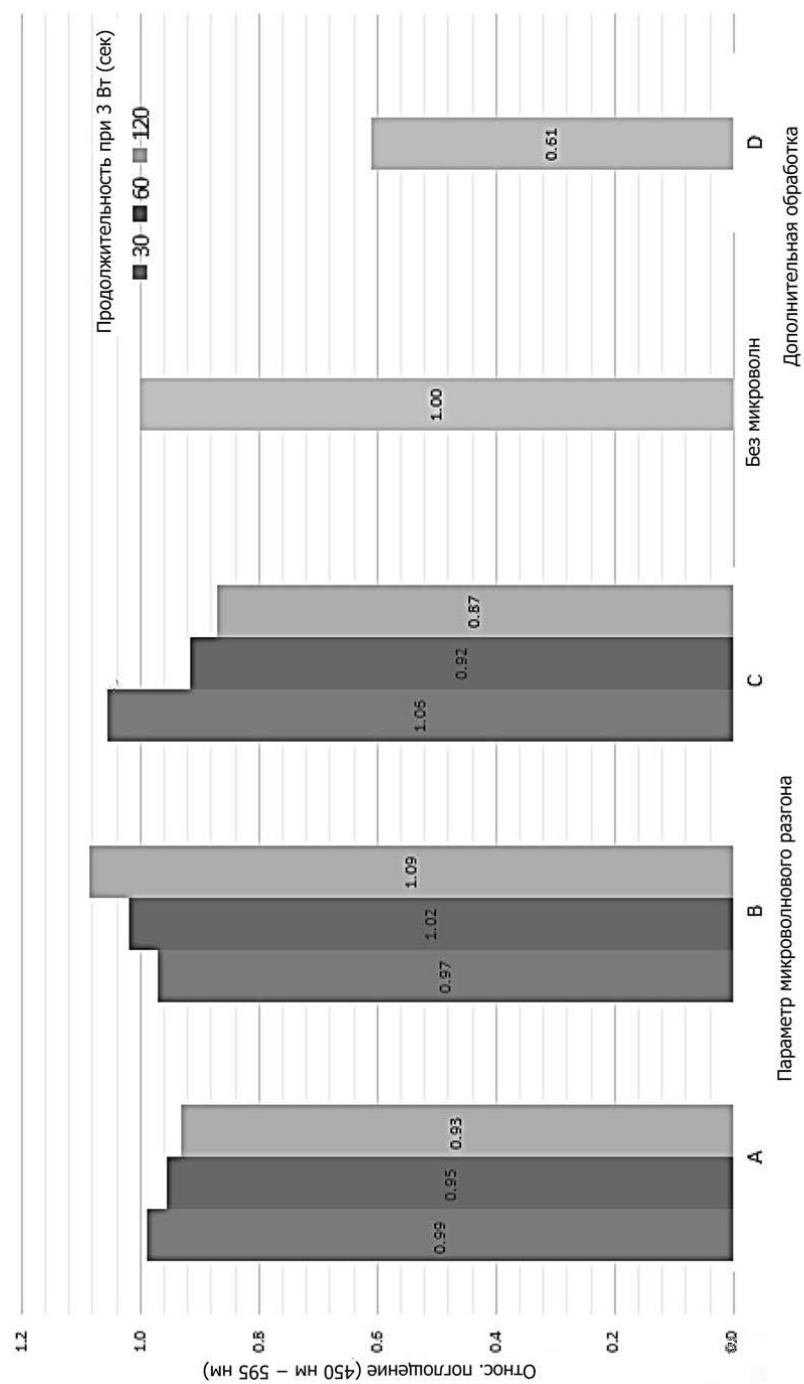
**Анализ жизнеспособности клеток VMSC по АТФ после микроволновой обработки**



**Фиг. 6**

8/16

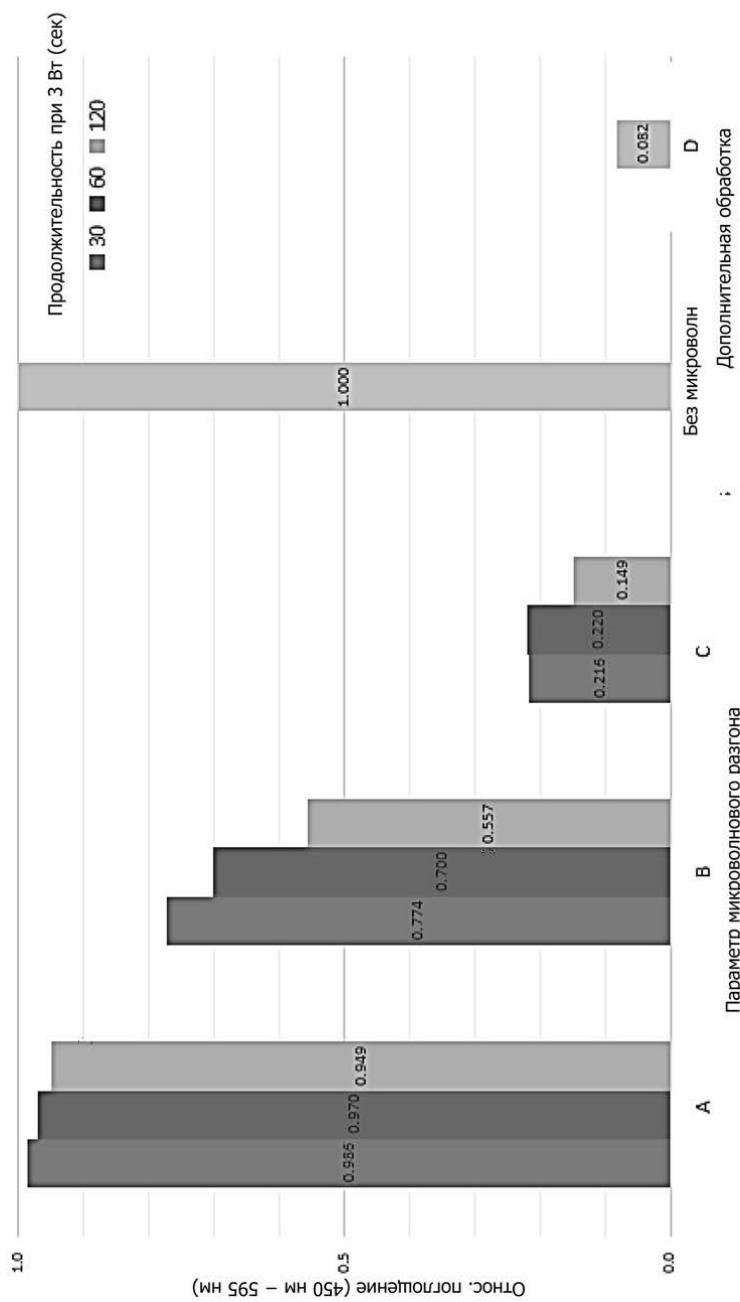
Анализ пролиферации клеток VSMC по BrdU после микроволновой обработки



Фиг. 7

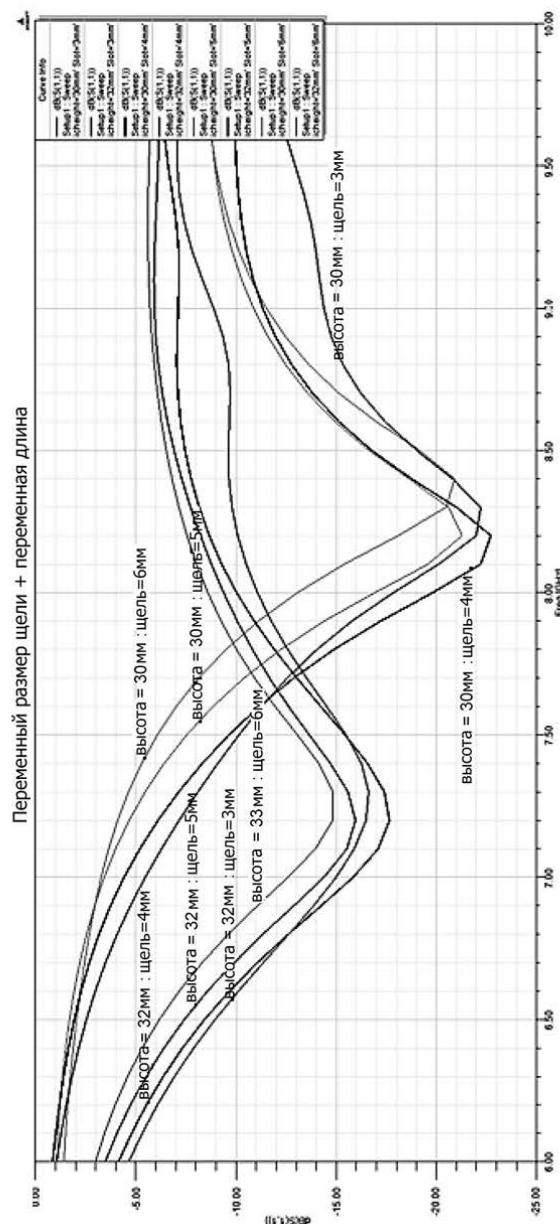
9/16

## Анализ пролиферации макрофагов по BrdU после микроволновой обработки



Фиг. 8

10/16



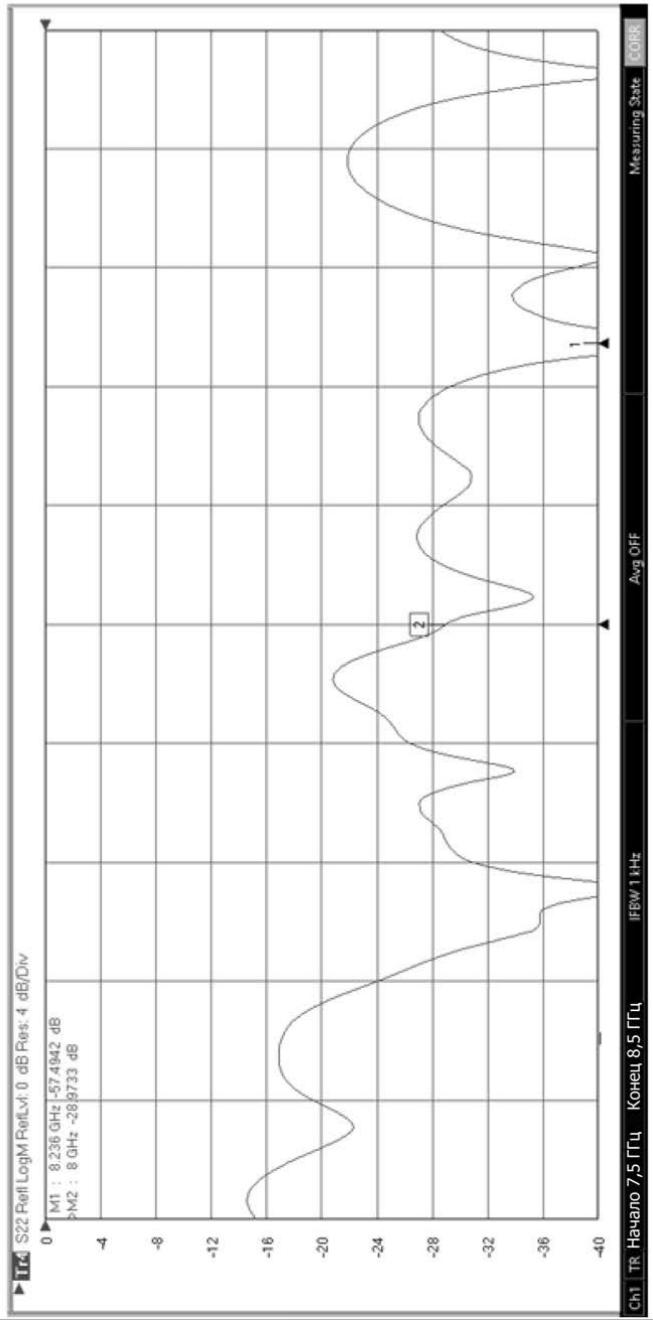
Фиг. 9А



Фиг. 9В

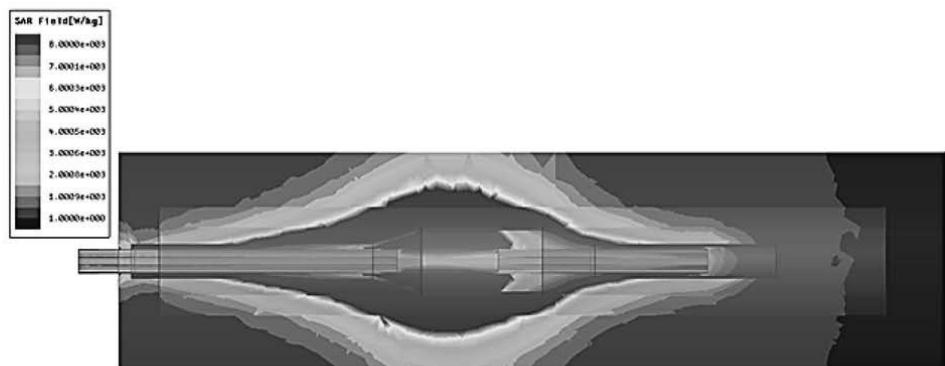
11/16

Щелевая антенна: VNA – контраст + солевой раствор

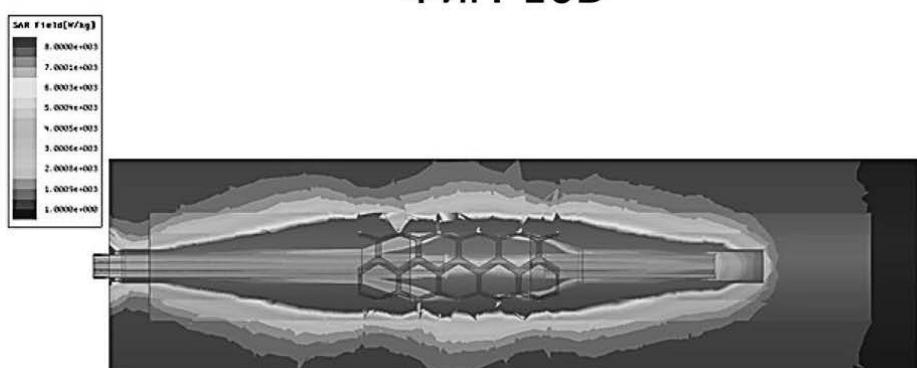


Фиг. 10А

12/16

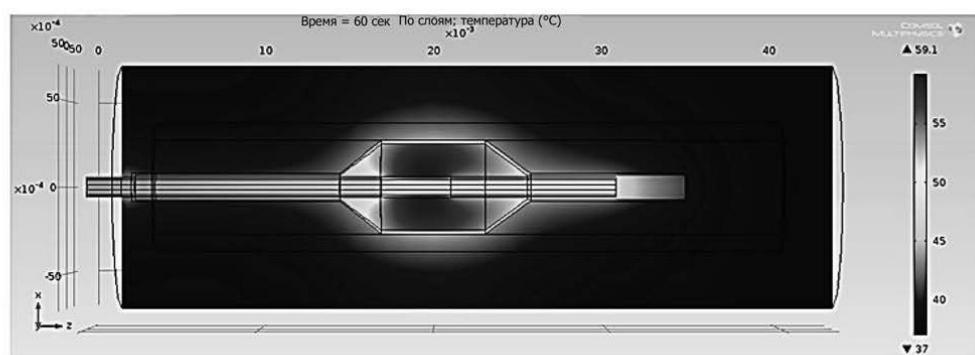


Фиг. 10В

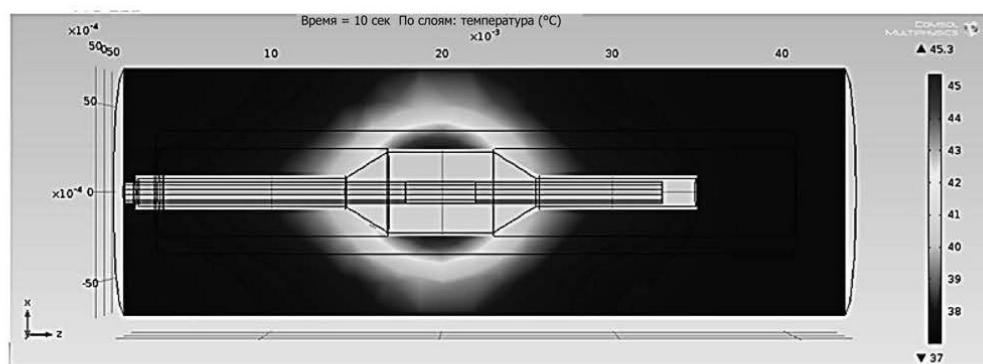


Фиг. 10С

13/16



Фиг. 11а



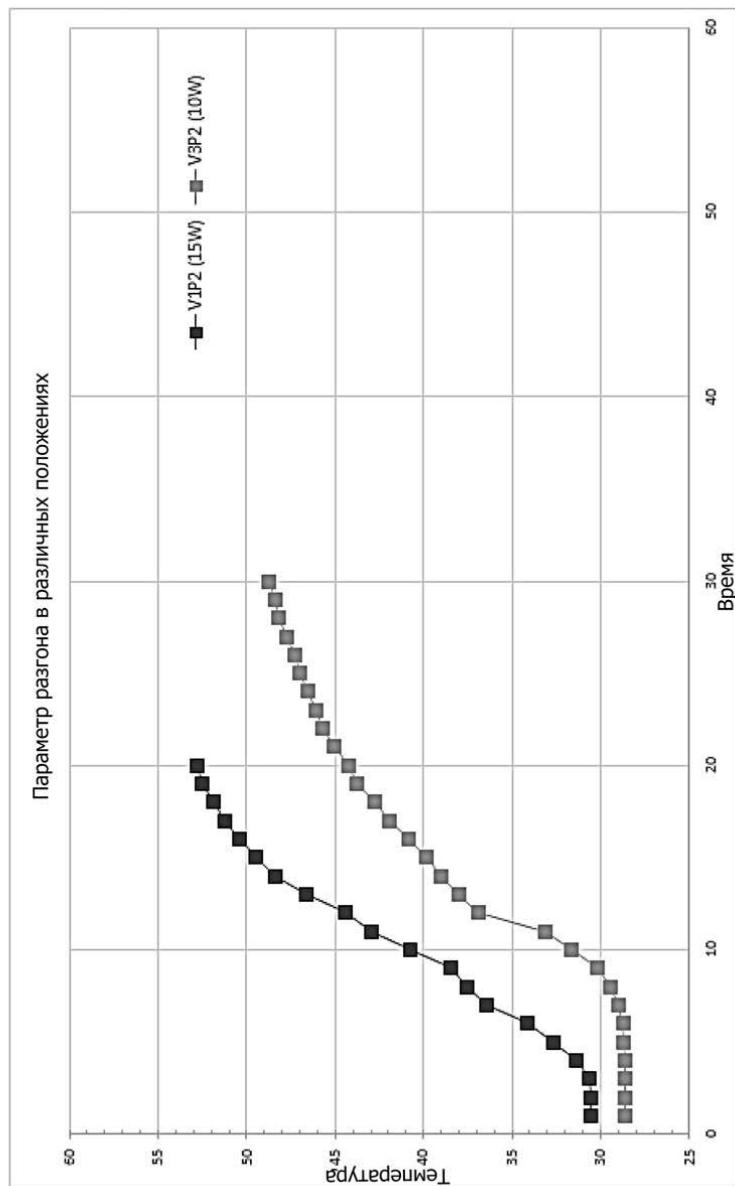
Фиг. 11б

14/16



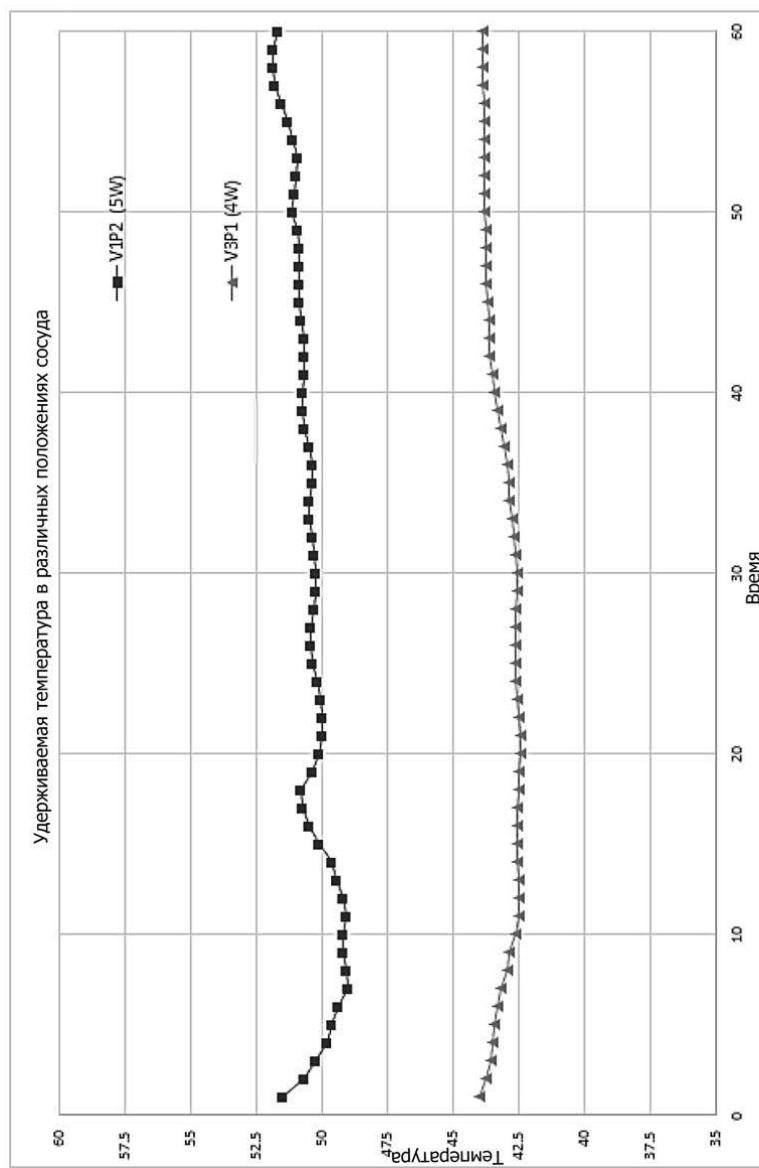
Фиг. 12

15/16



Фиг. 13

16/16



Фиг. 14